

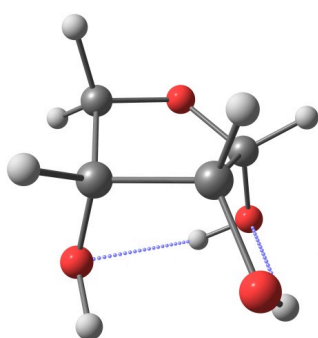
# ESTUDIO TEÓRICO DE PROCESOS FUNDAMENTALES EN CARBOHIDRATOS

*Luis Miguel Azofra*

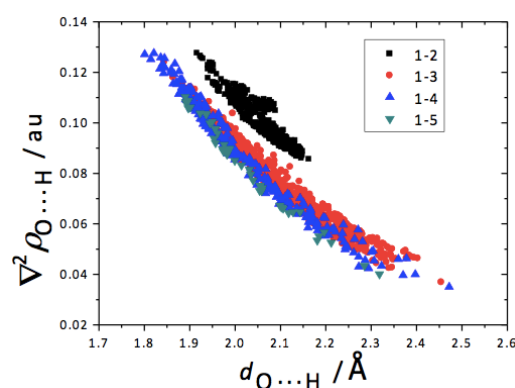
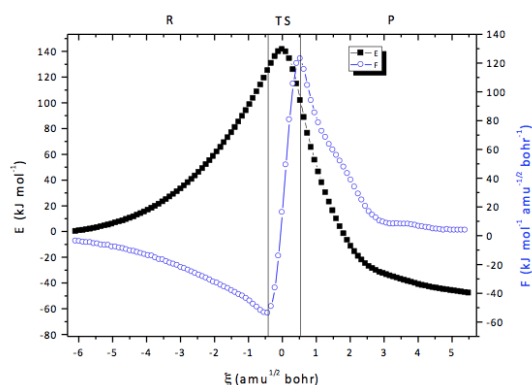
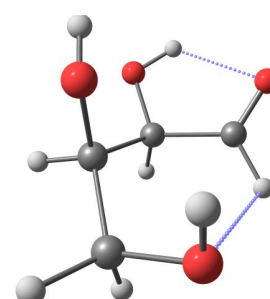
Tesis Doctoral en Química Teórica y Modelización Computacional

Director: Prof. Ibon Alkorta

Tutor: Prof. Manuel Alcamí



2014







# Índice

**Abreviaturas, 9**

**Notas del Autor, 13**

## **CAPÍTULO 1: FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

1.1. Energía y función de onda en sistemas multi-electrónicos. Método de Hartree-Fock, 19

1.1.1. La ecuación de Schrödinger, 19

1.1.2. La Aproximación de Born-Oppenheimer, 20

1.1.3. Principio de Antisimetría o de Exclusión de Pauli, 21

1.1.4. El Método de Hartree-Fock, 23

1.1.4.1. Método del Campo Autoconsistente, 25

1.1.4.2. Correlación electrónica, 26

1.2. Teoría del Funcional de la Densidad, 29

1.2.1. Teoremas de Hohenberg-Kohn, 29

1.2.2. La energía como funcional de la densidad electrónica, 30

1.2.3. El Método de Kohn-Sham, 31

1.2.4. Resolución a las ecuaciones de Kohn-Sham, 36

1.2.5. Aproximación de la Densidad Local, 37

1.2.6. Aproximación de la Densidad Local de Espín, 38

1.2.7. Aproximación del Gradiente Generalizado, 39

1.2.8. Funcionales híbridos, 41

- 1.2.9. Estabilidad de las soluciones de Kohn-Sham, 41
- 1.3. Método de Møller-Plesset, 47
  - 1.3.1. Teoría de Perturbaciones, 47
    - 1.3.1.1. Teoría de Perturbaciones no degenerada, 48
    - 1.3.1.2. Teoría de Perturbaciones degenerada, 50
- 1.4. Funciones de base, 53
  - 1.4.1. Orbitales de tipo Slater, 53
  - 1.4.2. Orbitales de tipo Gaussiana, 54
  - 1.4.3. Tipos de conjuntos de funciones de base GTO, 55
- 1.5. Camino de reacción siguiendo coordenadas internas ponderadas en masa. Coordenada de reacción intrínseca, 59
- 1.6. DFT Conceptual, 67
  - 1.6.1. Descriptores de reactividad global, 68
    - 1.6.1.1. Potencial químico y dureza molecular, 68
    - 1.6.1.2. Principio de Igualación de Electronegatividades y Principio de Máxima Dureza, 69
    - 1.6.1.3. Determinación numérica del potencial químico y de la dureza molecular, 70
    - 1.6.1.4. El índice de electrofilia, 71
  - 1.6.2. Reactividad local y descriptores selectivos, 72
    - 1.6.2.1. Densidad electrónica, 72
    - 1.6.2.2. La función de Fukui, 73
    - 1.6.2.3. Dureza y blandura local, 76
    - 1.6.2.4. Índice de electrofilia local, 77

- 1.6.3. Flujo electrónico de reacción, 77
- 1.6.4. Perfil de energía y fuerza de reacción, 78
- 1.7. Teoría de Átomos en Moléculas, 81
  - 1.7.1. La densidad electrónica. Puntos críticos, 81
  - 1.7.2. Naturaleza del enlace químico. Análisis de la Laplaciana, 86
- 1.8. Orbitales Naturales de Enlace, 87

## **CAPÍTULO 2: PREÁMBULO**

- 2.1. Carbohidratos, 95
  - 2.1.1. Conformación de anillo. Pseudorrotación. Análisis conformacional, 96
  - 2.1.2. Reacción de formación de hemiacetales. Mutarrotación, 104
  - 2.1.3. Glicosilación, 110

## **CAPÍTULO 3: MÉTODOS COMPUTACIONALES**

- 3.1. Análisis conformacional, metodología y programas, 123

## **CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

- 4.1. Estudio conformacional de las formas abiertas y furanosas de la D-eritrosa y la D-treosa, 131
  - 4.1.1. Conformación y energía de los mínimos, 131
  - 4.1.2. Análisis AIM y NBO de las interacciones débiles, 139
- 4.2. Estudio conformacional de las formas abiertas y cerradas de la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa en fase gas, 147

- 4.2.1. Conformación y energía de los mínimos, 147
- 4.2.2. Análisis AIM y NBO de las interacciones débiles, 158
- 4.3. Estudio conformacional de las formas abiertas y cerradas de la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa en disolución acuosa, 165
  - 4.3.1. Estudio teórico en PCM-agua, 165
  - 4.3.2. Estudio teórico en PCM-agua en presencia de una molécula explícita de H<sub>2</sub>O, 170
  - 4.3.3. Estudio experimental espectroscópico en disolución acuosa, 173
- 4.4. Mecanismos de reacción en la formación de hemiacetales. Análisis de la reactividad intrínseca, 183
  - 4.4.1. Perfiles de energía y fuerza de reacción, 183
  - 4.4.2. Potencial químico electrónico y flujo electrónico de reacción, 191
  - 4.4.3. Índice local de electrofilia del átomo de carbono del grupo carbonilo, 194
- 4.5. Estudio teórico en la formación de hemiacetales para la reacción entre el metanol y los derivados de CX<sub>3</sub>CHO (X = H, F, Cl, Br, I), 199
  - 4.5.1. Características de los aldehídos aislados, 199
  - 4.5.2. Mecanismo de reacción para los reactivos aislados, 201
  - 4.5.3. Mecanismo de reacción asistido por una molécula adicional de metanol, 205
  - 4.5.4. Mecanismo de reacción asistido por una molécula adicional de producto hemiacetal quiral, 208
- 4.6. Estudio computacional del proceso de mutarrotación en D-eritrosa y D-treosa. Catálisis ácida, 215

4.6.1. Proceso sin catalizar, 216

4.6.2. Catálisis con un ácido de Lewis clásico,  $\text{BH}_3$ , 218

4.6.3. Catálisis con un ácido duro de Pearson clásico,  $\text{Na}^+$ , 220

4.6.4. Catálisis con ácidos de Brønsted clásicos,  $\text{H}^+$  y  $\text{H}_3\text{O}^+$ , 222

4.6.5. Estrategia combinada usando como grupo ácido al catión  $\text{H}_3\text{O}^+$  y empleo de una molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ -puente asistente en el proceso de transferencia protónica, 226

4.7. Estudio mecanístico de la reacción de glicosilación en sistemas modelo derivados de carbohidratos, 231

4.7.1. Intercambio hidroxílico en los sustratos, 231

4.7.2. Reacciones de glicosilación entre los sustratos, 237

**Conclusiones, 251**

**Proyectos y Publicaciones, 261**



## Abreviaturas

A lo largo del desarrollo de esta tesis doctoral se encontrarán una serie de abreviaturas derivadas de sus siglas en inglés. A continuación y por orden alfabético, se especifica la completitud de ellas en su traducción al español:

$\alpha f$	$\alpha$ -furanosa
AIL	Líneas de Interacción Atómica
AIM	Teoría de Átomos en Moléculas
$\alpha p$	$\alpha$ -piranosa
AO	Orbitales Atómicos
B	Configuración de anillo tipo bote
B3LYP	Becke3-Lee-Yang-Parr
BCP	Punto Crítico de Enlace
$\beta f$	$\beta$ -furanosa
BO	Aproximación de Born-Oppenheimer
$\beta p$	$\beta$ -piranosa
BP	Camino de Enlace
C	Configuración de anillo tipo silla
CCP	Punto Crítico de Caja
CDFT	DFT Conceptual
CGTO	Orbitales de Tipo Gaussiana con Contracción
CP	Punto Crítico
dDR	Formal lineal de 2-desoxi-D-ribosa
dDR $\alpha f$	$\alpha$ -2-desoxi-D-ribofuranosa
dDR $\alpha p$	$\alpha$ -2-desoxi-D-ribopiranosa
dDR $\beta f$	$\beta$ -2-desoxi-D-ribofuranosa
dDR $\beta p$	$\beta$ -2-desoxi-D-ribopiranosa
DE	Formal lineal de D-eritrosa
DE $\alpha f$	$\alpha$ -D-eritrofurano

DE $\beta$ f	$\beta$ -D-eritrofuranosa
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad
DR	Forma lineal de D-ribosa
DR $\alpha$ f	$\alpha$ -D-ribofuranosa
DR $\alpha$ p	$\alpha$ -D-ribopiranososa
DR $\beta$ f	$\beta$ -D-ribofuranosa
DR $\beta$ p	$\beta$ -D-ribopiranososa
DT	Forma lineal de D-treosa
DT $\alpha$ f	$\alpha$ -D-treofuranosa
DT $\beta$ f	$\beta$ -D-treofuranosa
DZ	Base Doble Zeta
DNA	Ácido desoxirribonucleico
E	Configuración de anillo tipo sobre
EA	Afinidad Electrónica
ECP	Potencial Efectivo de 'Core'
FMO	Teoría de Orbitales Moleculares Frontera
<i>g</i>	<i>gauche</i>
<i>g'</i>	<i>gauche'</i>
GEA	Aproximación de Expansión con Gradientes
GGA	Aproximación de Gradiente Generalizado
GMII	$\alpha$ -manosidasa II
GTO	Orbitales de Tipo Gaussiana
H	Configuración de anillo tipo semi-silla
HB	Puente de Hidrógeno
HBA	Aceptor de Puente de Hidrógeno
HBD	Dador de Puente de Hidrógeno
HF	Hartree-Fock
HK	Hohenberg-Kohn
HOMO	Orbital Frontera de Mayor Ocupación
IP	Potencial de Ionización
IR	Espectroscopía de Infrarrojo



IRC	Coordenada de Reacción Intrínseca
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
KS	Kohn-Sham
LCAO	Aproximación de Combinación Lineal de Orbitales Atómicos
LDA	Aproximación de la Densidad Local
LMO	Orbitales Moleculares Localizados
LSDA	Aproximación de la Densidad Local de Espín
LUMO	Orbital Frontera de Menor Desocupación
M06-2X	Funcional de tipo Minnesota 06 de Zhao y Truhlar
MEP	Potencial Electroestático Molecular
MO	Orbitales Moleculares
MP <sub>n</sub>	Møller-Plesset de orden <i>n</i>
NA	Atractores Nucleares
NAO	Orbitales Naturales Atómicos
NBO	Orbitales Naturales de Enlace
NHO	Orbitales Naturales Híbridos
NMR	Resonancia Magnética Nuclear
(N)NA	Atractores No Nucleares
NO	Orbitales Naturales
PCM	Modelo del Continuo Polarizable
PES	Superficie de Energía Potencial
PMH	Principio de Máxima Dureza
QZ	Base Cuádruple Zeta
RAMAN	Espectroscopía de Raman
RCP	Punto Crítico de Anillo
REF	Flujo Electrónico de Reacción
RHF	Hartree-Fock Restringido
RKS	Kohn-Sham Restringido
rms	Media cuadrática
RNA	Ácido ribonucleico
S	Configuración de anillo tipo oblicua

SCF	Método del Campo Autoconsistente
S <sub>N</sub> 1	Sustitución nucleofílica unimolecular
S <sub>N</sub> 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
STO	Orbitales de Tipo Slater
STQN	Métodos de Tránsito Guiado Sincrónico Cuasi-Newton
SVWN	Slater-Vosko-Wilk-Nusair
<i>t</i>	<i>trans</i>
T	Configuración de anillo tipo torcida
TS	Estado de Transición
TST	Teoría Convencional del Estado de Transición
TZ	Base Triple Zeta
UHF	Hartree-Fock No Restringido
UKS	Kohn-Sham No Restringido
vdW	van der Walls
VCD	Dicroísmo Circular Vibracional
VDZ	Base ' <i>Split Valence</i> ' Doble Zeta
VQZ	Base ' <i>Split Valence</i> ' Cuádruple Zeta
VTZ	Base ' <i>Split Valence</i> ' Triple Zeta
ZPE	Energía en el Punto Cero

## Notas del Autor

La culminación del proceso formativo reglado y la aspiración a la obtención del mayor de los grados académicos del mismo, y que es el doctorado, supone para mí todo un orgullo. Han sido casi cuatro años excelentes donde el aprendizaje, la superación y el arduo trabajo han supuesto el centro de mi actividad. De esta etapa he aprendido a ser consciente de todo lo que aún nos queda por saber al ser humano. Espero que esta humilde aportación desde la perspectiva de la Química Cuántica sirva como un granito de arena más a esa ingente playa que es el conocimiento.

Es mi deseo mencionar y agradecer especialmente a aquellas personas y grupos que han hecho que todo esto sea posible. En primer lugar, al grupo de Química Teórica y Computacional de la Universidad Autónoma de Madrid, de manos de mi tutor en dicha Institución, el Catedrático Manuel Alcamí. Al Profesor José Elguero, por la sabiduría que aporta a nuestro grupo del Instituto de Química Médica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Al Profesor Alejandro Toro-Labbé por nuestras colaboraciones en el campo de la reactividad química desde la óptica del DFT Conceptual. Al Profesor Manuel Ruiz-López por nuestros estudios sobre '*CO<sub>2</sub>-philicity*'. Al Profesor Steve Scheiner por nuestro fructífero trabajo sobre interacciones débiles. Al grupo de Química Experimental de la Universidad de Jaén bajo la dirección del Profesor Juan Jesús López González por nuestros estudios espectroscópicos con azúcares. En general, a todas las personas que han colaborado conmigo y cuyo esfuerzo se ve reflejado en varias publicaciones científicas, así como a mis compañeras y compañeros, no sólo en el Instituto de Química Médica, sino en todos los lugares en los que he sido muy bien acogido. Asimismo, agradecer especialmente al CESGA y al CTI (CSIC) por la facilitación de recursos computacionales que han sido fundamentales para el desarrollo de esta tesis.

Pero sin duda alguna, el mayor y el más afectuoso de mis agradecimientos es para mi director de tesis, el Profesor Ibon Alkorta, quien ha sido mi mentor.

Su profesionalidad, humildad, afecto y camaradería han hecho que esta haya sido una de las mejores experiencias de mi aún corta vida.

[Estudio Teórico de Procesos Fundamentales en Carbohidratos](#) es no sólo una humilde aportación a la Ciencia, sino además, un homenaje a todos ellos, así como a mis seres más queridos: mis padres y mi prometida.

Luis Miguel Azofra, en Madrid, abril de 2014.





# CAPÍTULO 1:

# FUNDAMENTOS TEÓRICOS





## 1.1. Energía y función de onda en sistemas multi-electrónicos.

### Método de Hartree-Fock

El objetivo primordial de todo problema mecano-cuántico es la búsqueda y cálculo de su energía y de su función de onda. Esta última, también conocida como función de estado, encierra toda la información del sistema al que representa, y es a través de operaciones básicas y del empleo de operadores como se extraen los resultados a sus propiedades en cuestión. La ecuación de Schrödinger nos permite obtener información simultánea de la energía y de la función de onda para un sistema dado.

Los métodos *ab initio*<sup>1</sup> son aquellos que permiten resolver la ecuación de Schrödinger para un problema dado '*desde sus principios*', o sea, que sus variables derivan directamente a partir de su planteamiento y desarrollo.

Dada la dificultad de la resolución de la ecuación de Schrödinger, se requiere del empleo de aproximaciones, tanto de base (Aproximación Born-Oppenheimer)<sup>2</sup> como metodológicas (Hartree-Fock o *post*-Hartree-Fock),<sup>3</sup> para ofrecer una solución al problema.

#### 1.1.1. La ecuación de Schrödinger

En el año 1926, Erwin Schrödinger<sup>4</sup> publica una ecuación diferencial que revolucionaría el campo de la Física y de la Química Teórica, pues logra describir la mecánica de las partículas microscópicas. Así, dicha ecuación homónima, en su forma espacial (independiente del tiempo) y no relativista, establece que para un sistema dado:

$$\hat{H}|\Psi\rangle = E|\Psi\rangle \quad (1.1.1)$$

Donde  $\Psi$  es la función de onda o estado,  $E$  su energía total y  $H$  el operador de Hamilton.

En el caso de sistema multi-electrónicos, donde  $M$  es el número de núcleos y  $N$  el de electrones, el operador hamiltoniano presenta la siguiente expresión en unidades atómicas:

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (1.1.2)$$

Representando el primer y segundo término a la energía cinética de electrones y núcleos, y los términos tercero, cuarto y quinto a la energía potencial de interacción electrón-núcleo, electrón-electrón y núcleo-núcleo, respectivamente. Asimismo,  $\nabla^2$  es el operador de Laplace:

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} \vec{i} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} \vec{j} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \vec{k} \quad (1.1.3)$$

Y  $M_A$  la masa de los núcleos,  $Z_A$  sus números atómicos y  $r_{iA}$ ,  $r_{ij}$  y  $R_{AB}$  las distancias electrón-núcleo, electrón-electrón y núcleo-núcleo, respectivamente.

Sin embargo, para sistemas multi-electrónicos, la ecuación (1.1.1) se presenta irresoluble debido a la presencia de las interacciones electrón-electrón y es por ello que se requiere del uso de aproximaciones.

### 1.1.2. La Aproximación de Born-Oppenheimer

La Aproximación de Born-Oppenheimer (BO)<sup>2</sup> es una simplificación de base y asume que los núcleos atómicos son entidades fijas con respecto a los electrones. Es decir, son los electrones quienes se mueven en un potencial creado por los núcleos, que quietos, poseen energía cinética cero y repulsión nuclear constante para una estructura dada.

Con esta aproximación, la ecuación (1.1.2) queda como:

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + V_{AB} \quad (1.1.4)$$

Si obviamos el término  $V_{AB}$ , el problema se reduce a la resolución de la ecuación de Schrödinger electrónica:

$$\hat{H}_{elec} |\Psi_{elec}\rangle = E_{elec} |\Psi_{elec}\rangle \quad (1.1.5)$$

De manera que la función de onda electrónica,  $\Psi_{elec}$ , es la función de estado que describe al movimiento de los electrones para una posición de los núcleos dada.  $\Psi_{elec}$  depende explícitamente de las coordenadas espaciales de los electrones y paramétricamente de las coordenadas espaciales de los núcleos:

$$|\Psi_{elec}\rangle = |\Psi_{elec}(r_i; R_A)\rangle \quad (1.1.6)$$

Finalmente, la Aproximación BO nos permite definir a la función de onda de nuestro sistema como producto de dos funciones, una electrónica,  $\Psi_{elec}$ , y la otra nuclear,  $\Psi_{nucl}$ :

$$|\Psi\rangle = |\Psi_{elec}\rangle |\Psi_{nucl}\rangle \quad (1.1.7)$$

Y a la energía total del sistema como la suma de la energía electrónica y del término de repulsión nuclear  $V_{AB}$ :

$$E = E_{elec} + V_{AB} \quad (1.1.8)$$

### 1.1.3. Principio de Antisimetría o de Exclusión de Pauli

El Principio de Antisimetría o de Exclusión de Pauli establece que: *“una función de onda multi-electrónica debe ser antisimétrica con respecto al intercambio de*

coordenadas, espaciales o de espín, de dos electrones cualesquiera". A los efectos matemáticos, dada una función de onda que depende de la posición  $x$  de  $N$  electrones, el intercambio de dos electrones  $i/j$  conduce a la función opuesta:

$$|\Psi(x_1, \dots, x_i, x_j, \dots, x_N)\rangle = -|\Psi(x_1, \dots, x_j, x_i, \dots, x_N)\rangle \quad (1.1.9)$$

En la descripción de la función de onda de un átomo poli-electrónico o de un sistema o agregado molecular no hidrogenoide se requiere del uso de espín-orbitales,  $\chi$ , es decir, funciones orbitales para un electrón que describen la parte espacial,  $\psi(\vec{r})$ , y la parte de espín, que en el caso de los electrones (fermiones) pueden ser  $\alpha(\omega)$  o  $\beta(\omega)$ :

$$\chi(\vec{r}) = \begin{cases} \psi(\vec{r})\alpha(\omega) \\ \psi(\vec{r})\beta(\omega) \end{cases} \quad (1.1.10)$$

Para un conjunto  $k$  de orbitales espaciales, se puede construir un conjunto  $2k$  de espín-orbitales. Nótese además que para espín-orbitales ortonormales se cumple la delta de Kronecker,  $\delta_{ij}$ :

$$\int \chi_i^*(\vec{r}) \chi_j(\vec{r}) d\vec{r} = \langle \chi_i | \chi_j \rangle = \delta_{ij} \quad (1.1.11)$$

¿Pero cómo garantizar para estos sistemas el Principio de Antisimetría? Para ello, se recurre a la construcción de un determinante de Slater:

$$|\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)\rangle = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(\vec{r}_1) & \chi_2(\vec{r}_1) & \cdots & \chi_N(\vec{r}_1) \\ \chi_1(\vec{r}_2) & \chi_2(\vec{r}_2) & \cdots & \chi_N(\vec{r}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1(\vec{r}_N) & \chi_2(\vec{r}_N) & \cdots & \chi_N(\vec{r}_N) \end{vmatrix} \quad (1.1.12)$$

O en su forma condensada:

$$|\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)\rangle = |\chi_1 \chi_2 \dots \chi_N\rangle \quad (1.1.13)$$

#### 1.1.4. El Método de Hartree-Fock

El Método de Hartree-Fock (HF)<sup>1,3,5</sup> es un método aproximado de resolución de la ecuación de Schrödinger basado en el espíritu variacional. Es decir, dada una función de onda en el estado fundamental,  $\Psi_0$ , y construida a partir de un solo determinante de Slater, tenemos que la energía del sistema,  $E_0$ , es:

$$E_0 = \frac{\langle \Psi_0 | \hat{H} | \Psi_0 \rangle}{\langle \Psi_0 | \Psi_0 \rangle} \quad (1.1.14)$$

Con el objetivo de buscar la mejor función de onda que minimice el valor de la energía, aplicamos el principio variacional:

$$\delta E_0[\Psi_0] = 0 \quad (1.1.15)$$

Desarrollando las ecuaciones por aplicación del operador de Fock, encontramos que para un sistema con  $N$  electrones la energía total vendría dada por la siguiente expresión:

$$E_0 \equiv E_{HF} = \sum_{i=1}^N \varepsilon_i + \sum_{i < j}^N \langle ij | ij \rangle \quad (1.1.16)$$

Es decir, la energía total HF es la suma de las energías orbitales de cada electrón,  $\varepsilon_i$ , y un segundo término debido a las interacciones repulsivas electrón-electrón y que da lugar a dos tipos de integrales: las coulombianas de naturaleza clásica,  $J$ , y las de intercambio de naturaleza cuántica,  $K$ :

$$\varepsilon_i = \langle \chi_i | \hat{h}_i | \chi_i \rangle \quad (1.1.17)$$

$$J_{ik} = \left\langle \chi_i(1)\chi_k(2) \left| \frac{1}{r_{ik}} \right| \chi_i(1)\chi_k(2) \right\rangle \quad (1.1.18)$$

$$K_{ik} = \left\langle \chi_i(1)\chi_k(2) \left| \frac{1}{r_{ik}} \right| \chi_i(2)\chi_k(1) \right\rangle \quad (1.1.19)$$

Otra aproximación comúnmente utilizada es la Combinación Lineal de Orbitales Atómicos (LCAO),<sup>6,7</sup> que consiste en la construcción de los orbitales moleculares (OM) como una combinación lineal de los orbitales atómicos (OA) y que están centrados en los núcleos atómicos que conforman al sistema molecular. Como vemos en la ecuación (1.1.20), LCAO sólo afecta a la parte espacial de los espín-orbitales:

$$\psi_i^{HF}(\vec{r}) = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i} \varphi_{\mu}^{AO}(\vec{r}) \quad (1.1.20)$$

Donde  $C_{\mu i}$  son los coeficientes de la combinación lineal. Para minimizar la energía, debemos pues encontrar los mejores coeficientes. Ergo:

$$\frac{\delta E}{\delta C_{\mu i}} = 0 \quad (1.1.21)$$

Finalmente, es importante destacar que la resolución a las ecuaciones de HF depende del tipo de sistema: los de capa cerrada o Hartree-Fock Restringido (RHF) fueron resueltos por Roothaan<sup>8</sup> y Hall,<sup>9-14</sup> mientras que los de capa abierta o Hartree-Fock No Restringido (UHF) fueron resueltos, por extensión a RHF, por Pople y Nesbet.<sup>15</sup>

La ecuación matricial planteada por Roothaan y Hall presenta la expresión:

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\epsilon \quad (1.1.22)$$

Donde **F** representa a la matriz de Fock, **C** a la matriz de coeficientes, **S** a la matriz de solapamiento y  $\epsilon$  a la matriz diagonal de las energías de los orbitales  $\epsilon_i$ . La matriz de densidad, **P**, deriva de una combinatoria de coeficientes según se indica en la ecuación (1.1.23):

$$P_{\lambda\sigma} = 2 \sum_a^{N/2} C_{\lambda a} C_{\sigma a}^* \quad (1.1.23)$$

#### 1.1.4.1. Método del Campo Autoconsistente

El Método del Campo Autoconsistente (SCF) se usa para resolver efectivamente tanto las ecuaciones de Roothaan-Hall como las de Pople-Nesbet. El proceso que se emplea es de naturaleza iterativa dado que la matriz de Fock que se plantea en ambas metodologías depende de sus propias soluciones. El proceso se esquematiza según los siguientes puntos:

- a) Definición de un conjunto de orbitales de base.
- b) Cálculo de las integrales mono-electrónicas ( $\epsilon_i$ ) y bi-electrónicas ( $J_{ik}$  y  $K_{ik}$ ). Construcción de la matriz de solapamiento, **S**.
- c) Generación de una estimación inicial (*'initial guess'*) de coeficientes de MO.
- d) Construcción de la matriz inicial de densidad, **P**.
- e) Construcción de la matriz de Fock, **F**.
- f) Diagonalización de **F** y obtención de un nuevo *'set'* de coeficientes de MO.
- g) Construcción de una nueva matriz densidad, **P'**, con los nuevos coeficientes.

Si **P'** es próxima a **P** se alcanza autoconsistencia y el proceso se interrumpe considerándose exitosamente finalizado. En caso contrario, el procedimiento se

repita iterativamente hasta que las diferencias entre la nueva etapa y la anterior alcancen la precisión fijada.

#### 1.1.4.2. Correlación electrónica

La principal desventaja que proporciona la metodología HF es que no incluye los efectos de correlación electrónica, es decir, HF considera que los electrones se mueven independientemente en un potencial generado por los núcleos sin que éstos intenten minimizar la energía de repulsión que entre ellos existe. Esta interacción se conoce como correlación electrónica y su energía,  $E_{corr}$ , se define como la obtenida de la diferencia entre la energía exacta no relativista del sistema y la energía HF en el límite de un conjunto de base completo.

$$E_{corr} = E_{exact}^{nr} - E_{HF}(k \rightarrow \infty) \quad (1.1.24)$$

Existen otros métodos aproximados que se encargan de resolver esta disyuntiva, destacando en nuestro caso la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT, no *ab initio*) y que se desarrollará en el **apartado 1.2** y el método *post*-Hartree-Fock MP2 que se hará en el **apartado 1.3** del presente capítulo.

### Bibliografía

---

- (1) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, USA, 1986.
- (2) Born, M.; Oppenheimer, R. *Ann. Phys.* **1927**, 84, 457.
- (3) Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; Dover Publications, Inc.: Mineola, New York, USA, 1989.
- (4) Schrödinger, E. *Phys. Rev.* **1926**, 28, 1049.
- (5) Levine, I. N. *Quantum Chemistry*; Prentice Hall: Englewood Cliffs: New Jersey, USA, 1970.



- (6) Pauling, L. *Chem. Rev.* **1928**, 5, 173.
- (7) Lennard-Jones, J. E. *Trans. Faraday Soc.* **1929**, 25, 668.
- (8) Roothaan, C. C. J. *Rev. Mod. Phys.* **1951**, 23, 69.
- (9) Hall, G. G.; Lennard-Jones, J. *Proc. Royal Soc. A* **1950**, 202, 155.
- (10) Hall, G. G. *Proc. Royal Soc. A* **1950**, 202, 336.
- (11) Hall, G. G.; Lennard-Jones, J. *Proc. Royal Soc. A* **1951**, 205, 357.
- (12) Hall, G. G. *Proc. Royal Soc. A* **1951**, 205, 541.
- (13) Hall, G. G. *Proc. Royal Soc. A* **1952**, 213, 102.
- (14) Hall, G. G. *Proc. Royal Soc. A* **1952**, 213, 113.
- (15) Pople, J. A.; Nesbet, R. K. *J. Chem. Phys.* **1954**, 22, 571.



## 1.2. Teoría del Funcional de la Densidad

La Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) es un método de espíritu variacional muy empleado en la actualidad para los cálculos cuánticos de la estructura electrónica de la materia. Su precisión y bajo coste hacen de ella una metodología idónea para el tratamiento de numerosos sistemas. En comparación con los procedimientos *ab initio* de alto nivel, DFT es sustancialmente más simple y requiere menos recursos computacionales para con la obtención de resultados de calidad similar. Se basa, a grandes rasgos, en el hecho de que la densidad electrónica del estado fundamental de un sistema describe completamente a éste y puede ser tratada como la densidad de un sistema de partículas independientes que se mueve en un potencial efectivo. Otra de las cualidades de DFT es que incluye correlación electrónica a través de potenciales de intercambio con un buen equilibrio entre la contribución de la correlación dinámica y de la correlación estática.

### 1.2.1. Teoremas de Hohenberg-Kohn

DFT está basada en los Teoremas de Hohenberg-Kohn (HK).<sup>1</sup> Pierre Hohenberg y Walter Kohn establecieron en 1964 una correspondencia unívoca entre las densidades electrónicas,  $\rho(r)$ , de los estados fundamentales no degenerados y los potenciales locales externos,  $v(r)$ . Se puede demostrar que existe un solo potencial que está asociado a cada estado. Además, es imposible asociar diferentes estados con la misma densidad. Insistimos en que ambos teoremas vienen del hecho de que el potencial generado por los núcleos,  $v(r)$ , determina unívocamente a la densidad electrónica,  $\rho(r)$ . Por tanto, si conocemos la densidad podemos determinar el estado y el potencial, es decir, el conocimiento de la densidad es suficiente para determinar completamente al sistema (para una interacción dada). Todas las propiedades físicas que se obtienen con  $v(r)$  pueden ser expresadas en términos de la densidad electrónica. Los dos Teoremas de HK establecen que:

Primer Teorema de HK: “Cualquier propiedad observable de un estado fundamental no degenerado de un sistema independiente del tiempo puede ser calculada exactamente a partir de la densidad electrónica de dicho estado,  $\rho(\mathbf{r})$ , y por ende, cualquier observable puede ser descrito como un funcional de la densidad de dicho estado fundamental”.

Segundo Teorema de HK: “La densidad electrónica de un estado fundamental no degenerado,  $\rho(\mathbf{r})$ , minimiza la energía de dicho estado. Por lo tanto, para un potencial externo dado,  $v(\mathbf{r})$ , la densidad del estado fundamental minimiza el funcional de la energía”.

### 1.2.2. La energía como funcional de la densidad electrónica

La energía electrónica de un estado fundamental,  $E_0$ , es un funcional de la densidad electrónica de dicho estado,  $\rho_0$ :

$$E_0 = E_0[\rho_0] \quad (1.2.1)$$

Por otro lado, para un sistema  $N$ -electrónico descrito por una función de onda  $\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N)$ , su producto  $\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N) \Psi^*(x_1, x_2, \dots, x_N) dx_1 dx_2, \dots, dx_N$  representa la probabilidad de encontrar al electrón 1 entre  $x_1$  y  $x_1 + dx_1$ , al electrón 2 entre  $x_2$  y  $x_2 + dx_2 \dots$  y al electrón  $N$  entre  $x_N$  y  $x_N + dx_N$ . Por otro lado, la probabilidad de encontrar al electrón 1 entre  $x_1$  y  $x_1 + dx_1$  independientemente de la posición del resto de los electros viene dada por:

$$\rho(\vec{x}_1) d\vec{x}_1 = N d\vec{x}_1 \int \Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N) \Psi^*(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N) d\vec{x}_2 \dots d\vec{x}_N \quad (1.2.2)$$

Donde  $\rho(x_1)$  es la función densidad asociada al electrón 1. Como  $\rho$  está normalizada, se cumple que:

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad (1.2.3)$$

El operador de Hamilton electrónico es la suma de los términos energía cinética electrónica, atracción electrón-núcleo y repulsión electrón-electrón. Tomando los valores medios para el estado fundamental, tenemos que:

$$\langle E \rangle = \langle T \rangle + \langle V_{Ne} \rangle + \langle V_{ee} \rangle \quad (1.2.4)$$

Cada uno de estos valores medios es una propiedad dada por la función de onda electrónica del estado fundamental, que puede ser determinada por  $\rho(\mathbf{r})$ . Asimismo, cada término de la ecuación (1.2.4) es un funcional de la densidad electrónica, de manera que la energía electrónica de un estado fundamental puede escribirse como:

$$E_0[\rho] = T[\rho] + V_{Ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) v(\vec{r}) d\vec{r} + F_{HK}[\rho] \quad (1.2.5)$$

Donde  $v(\mathbf{r})$  es el potencial generado por los núcleos y  $F_{HK}[\rho]$  es el operador de HK:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (1.2.6)$$

### 1.2.3. El Método de Kohn-Sham

La ecuación (1.2.5) muestra la relación entre la energía y la densidad electrónica. Sin embargo, no es posible resolverla directamente dado que no conocemos la relación que existe entre  $F_{HK}$  y  $\rho$ , al ignorar la forma exacta de  $T[\rho]$ . Sin embargo, el funcional de energía cinética puede ser calculado fácilmente si se conoce la función de onda,  $\Psi$ . Walter Kohn y Lu Jeu Sham<sup>2</sup> propusieron un método para evaluar el funcional de la energía cinética a partir de la densidad electrónica,  $\rho$ , valiéndose de la introducción de orbitales al problema.

Si consideramos un sistema  $N$ -electrónico de referencia cuyos electrones no interaccionan entre sí y se mueven en un potencial externo,  $v_s(\mathbf{r})$ , el hamiltoniano del sistema viene dado por:

$$\hat{H}_s = \sum_{i=1}^N \hat{h}(i) = \sum_{i=1}^N -\frac{1}{2} \nabla^2(i) + \sum_{i=1}^N v_s(i) \quad (1.2.7)$$

Dada la función de onda como un determinante de Slater:

$$|\Psi_s\rangle = |\chi_1 \chi_2 \dots \chi_N\rangle \quad (1.1.13)$$

Donde  $\chi$  es un espín-orbital. Los orbitales del sistema se obtienen con la resolución de las ecuaciones mono-electrónicas:

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_s(\vec{r}) \right] \chi_i = \varepsilon_i \chi_i \quad (1.2.8)$$

Recuérdese que para espín-orbitales ortonormales se cumple la delta de Kronecker,  $\delta_{ij}$ , ecuación (1.1.11). Finalmente, la densidad exacta de la función de onda y su funcional de energía cinética se expresan, respectivamente, como:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^{N_{occ}} |\chi_i(\vec{r})|^2 \quad (1.2.9)$$

$$T_s[\rho] = \sum_{i=1}^{N_{occ}} \left\langle \chi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \chi_i \right\rangle \quad (1.2.10)$$

Y por lo tanto, la energía total del sistema está dada por la siguiente ecuación:

$$E[\rho] = \sum_{i=1}^{N_{occ}} \varepsilon_i = T_s[\rho] + \int \rho(\vec{r}) v_s(\vec{r}) d\vec{r} \quad (1.2.11)$$

Consideremos ahora un sistema molecular real en el cual los  $N$  electrones se repelan entre sí. Su energía quedaría como:

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{Ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (1.2.12)$$

Esta última ecuación (1.2.12) puede ser escrita en términos del sistema de referencia no interaccionante como:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{Ne}[\rho] + J[\rho] + T_c[\rho] + W_{xc}[\rho] \quad (1.2.13)$$

Donde  $J[\rho]$  es la energía de repulsión coulombiana,  $T_c[\rho]$  es la diferencia de energías cinéticas entre el sistema real y el de referencia denominada energía de correlación cinética y  $W_{xc}[\rho]$  es la energía de correlación-intercambio de la parte electrónica:

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad (1.2.14)$$

$$T_c[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] \quad (1.2.15)$$

$$W_{xc}[\rho] = V_{ee}[\rho] - J[\rho] \quad (1.2.16)$$

Los dos últimos términos de la ecuación (1.2.13),  $T_c[\rho]$  y  $W_{xc}[\rho]$ , se pueden agrupar en uno solo,  $E_{xc}[\rho]$ , llamado funcional de energía de correlación-intercambio:

$$E_{xc}[\rho] = T_c[\rho] + W_{xc}[\rho] \quad (1.2.17)$$

Que tiene en cuenta la interacción propia así como los otros efectos de naturaleza cuántica de la interacción electrón-electrón, incluyendo la diferencia

entre  $T[\rho]$  y  $T_s[\rho]$ . Introduciendo esos términos a la ecuación de la energía (1.2.13), y utilizando la forma explícita del ya conocido  $V_{Ne}[\rho]$  y de  $J[\rho]$ , nos conduce a:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + \int \rho(\vec{r}) v_n(\vec{r}) d\vec{r} + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\vec{r}_1) \rho(\vec{r}_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 + E_{xc}[\rho] \quad (1.2.18)$$

Aplicamos el método de los multiplicadores de Lagrange para buscar una densidad electrónica que minimice a la energía del sistema.

$$L = E[\rho] - \mu \left[ \int \rho(\vec{r}) d\vec{r} - N \right] \quad (1.2.19)$$

El multiplicador de Lagrange,  $\mu$ , asegura que la densidad electrónica está  $N$ -normalizada, ecuación (1.2.3), y su significado físico es el del potencial químico. Aplicando el principio variacional obtenemos que:

$$\frac{\delta L}{\delta \rho(\vec{r})} = \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} + v_n(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} d\vec{r}_2 + \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} - \mu = 0 \quad (1.2.20)$$

Si ahora definimos el potencial coulombiano como:

$$\varphi(\vec{r}) = v_n(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} d\vec{r}_2 \quad (1.2.21)$$

Y el potencial de correlación-intercambio como:

$$v_{xc}(\vec{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} \quad (1.2.22)$$

Obtenemos que:



$$\mu = \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} + [\varphi(\vec{r}) + v_{xc}(\vec{r})] = \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} + v_{eff}(\vec{r}) \quad (1.2.23)$$

De forma similar a como se procedió con la ecuación (1.2.11):

$$\mu = \frac{\delta T_s[\rho]}{\delta \rho(\vec{r})} + v_s(\vec{r}) \quad (1.2.24)$$

Luego, la resolución de un sistema con  $N$  electrones interactuantes es similar a la resolución de un sistema de  $N$  electrones no interactuantes a excepción de añadir al primero un potencial efectivo,  $v_{eff}(\vec{r})$ . Finalmente, las ecuaciones a resolver son:

$$\hat{h}_{KS} \chi_i = \varepsilon_i \chi_i \quad (1.2.25)$$

$$\hat{h}_{KS} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_{eff}(\vec{r}) \quad (1.2.26)$$

$$v_{eff}(\vec{r}) = v_n(\vec{r}) + \int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} d\vec{r}_2 + v_{xc}(\vec{r}) \quad (1.2.27)$$

Estas tres últimas ecuaciones son las llamadas ecuaciones de Kohn-Sham (KS) y son similares a las ecuaciones obtenidas en el desarrollo de la metodología Hartree-Fock (HF) en el proceso de optimización de  $E_0$ . Los orbitales moleculares que aparecen en la ecuación (1.2.27) son los orbitales de KS y nos permiten calcular la densidad electrónica:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^{N_{occ}} |\chi_i(\vec{r})|^2 \quad (1.2.28)$$

Siempre que el funcional de correlación-intercambio sea conocido, se puede construir el potencial de correlación-intercambio y determinar el potencial efectivo de KS.

#### 1.2.4. Resolución a las ecuaciones de Kohn-Sham

El procedimiento que se lleva a cabo para la resolución de las ecuaciones de KS es el siguiente:

- a) Estimación inicial del conjunto de orbitales  $\chi_i(\mathbf{r})$ .
- b) Cálculo de la densidad electrónica,  $\rho(\mathbf{r})$ , ecuación (1.2.28).
- c) Determinación de la expresión para el potencial efectivo,  $v_{\text{eff}}(\mathbf{r})$ , ecuación (1.2.27).
- d) Resolución de las ecuaciones de KS, ecuación (1.2.25), para el conjunto de orbitales dados.
- e) Si se alcanza consistencia, se procede al cálculo de la energía total. En caso negativo, se repite el proceso de manera iterativa hasta obtener dicha propiedad.

Como hemos visto, al potencial efectivo lo conforman tres términos de los cuales es el potencial de correlación-intercambio,  $v_{\text{xc}}(\mathbf{r})$ , el que presenta un problema formal y drástico para con la resolución de los sistemas en base a la teoría DFT. Es decir, su expresión no es conocida. Sin embargo, es posible hacer una estimación de éste a través de diversas aproximaciones caracterizadas por su simpleza, precisión y robustez, y que se desarrollarán en los subsiguientes apartados.

Al margen de este aspecto, en la práctica, para la resolución de las ecuaciones de KS se aplica, en analogía a lo que se apuntó en el **apartado 1.1** sobre metodología HF, ecuación (1.1.20), la Aproximación de Combinación Lineal de Orbitales Atómicos (LCAO),<sup>3,4</sup> que consiste en la construcción de los orbitales moleculares (MO) como una combinación lineal de los orbitales atómicos (AO) y que están centrados en los núcleos atómicos que conforman al

sistema molecular. En este particular y a diferencia del método HF, a través de LCAO lo que construimos son los orbitales de KS y lo que se emplea es el operador de KS frente al operador de Fock:

$$\psi_i^{KS}(\vec{r}) = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu i} \varphi_{\mu}^{AO}(\vec{r}) \quad (1.2.29)$$

Como apuntes al procedimiento, es posible llevar a cabo cálculos KS restringido (RKS) y no restringido (UKS). Por otro lado, la función de onda de KS,  $\Psi^{KS}$ , se construye como un determinante de Slater de orbitales de KS. Sin embargo, dichos orbitales así como sus energías asociadas,  $\epsilon_i$ , no tienen sentido físico, incluso aunque  $v_{xc}(r)$  pudiere tener una forma exacta. Sí lo tienen en cambio, la densidad electrónica,  $\rho(r)$ , y el potencial químico,  $\mu$ . A pesar de ello, conviene tener en cuenta los siguientes aspectos:

- a)  $\Psi^{KS}$  es comúnmente usada para obtener una estimación de  $S^2$ . Usualmente, la contaminación de espín en cálculos UKS es menor que en cálculos HF no restringido (UHF).
- b) La energía asociada al orbital de mayor ocupación (HOMO) puede aproximarse al valor negativo del potencial de ionización (Teorema de Janak).<sup>5</sup>
- c) Es posible estudiar la reactividad a partir de los orbitales de KS, ya que la forma, simetría y orden energético son similares a los que se obtendrían con los orbitales HF.<sup>6</sup>

### 1.2.5. Aproximación de la Densidad Local

El funcional  $E_{xc}[\rho]$  puede dividirse en dos contribuciones:

$$E_{xc}[\rho] = E_x[\rho] + E_c[\rho] \quad (1.2.30)$$

Esto es, por un lado, el término para la energía de intercambio,  $E_X[\rho]$ , y por otro, el término para la energía de correlación,  $E_C[\rho]$ . La Aproximación de la Densidad Local (LDA)<sup>7</sup> asume que el funcional de intercambio local puede ser derivado de la solución exacta del modelo de gas de electrones uniforme:

$$E_X^{LDA}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_X[\rho(\vec{r})] d\vec{r} \quad (1.2.31)$$

$$\varepsilon_X = -\frac{3}{4} \left[ \frac{3}{\pi} \rho(\vec{r}) \right]^{\frac{1}{3}} \quad (1.2.32)$$

$$E_X^{LDA}[\rho] = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \int [\rho(\vec{r})]^{\frac{4}{3}} d\vec{r} \quad (1.2.33)$$

El método  $X_\alpha$ , propuesto por J. C. Slater,<sup>8</sup> se conoce como aquel que emplea esta aproximación y no considera ninguna contribución a la correlación. Por otro lado, S. H. Vosko, L. Wilk y M. Nusair, obtuvieron una expresión para el funcional de correlación de un gas uniforme de electrones usando cálculos Monte Carlo.<sup>9</sup> La combinación del potencial de intercambio LDA de la ecuación (1.2.33) con este potencial de correlación se conoce como la Aproximación SVWN.

### 1.2.6. Aproximación de la Densidad Local de Espín

La Aproximación de la Densidad Local de Espín (LSDA) consiste en minimizar por separado a las densidades de electrones con espín  $\alpha$  y con espín  $\beta$  en sistemas de capa abierta. Esto es:

$$\rho(\vec{r}) = \rho^\alpha(\vec{r}) + \rho^\beta(\vec{r}) = \sum_{i=1}^{N_\alpha} |\chi_i^\alpha|^2 + \sum_{i=1}^{N_\beta} |\chi_i^\beta|^2 \quad (1.2.34)$$

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}[\rho^\alpha, \rho^\beta] d\vec{r} \quad (1.2.35)$$

### 1.2.7. Aproximación del Gradiente Generalizado

En la Aproximación LDA el funcional de correlación-intercambio depende solamente de la densidad electrónica. Este procedimiento viola algunas de las condiciones exactas, entre las que se destacan:

- a) El funcional de energía de correlación no escala adecuadamente a la densidad límite.<sup>10</sup>
- b) El potencial efectivo no es proporcional a  $r^{-1}$  cuando  $r \rightarrow \infty$ .

Con el fin de corregir estos errores, se implementó la Aproximación de Expansión con Gradientes (GEA), a través de la cual se introducen gradientes locales al funcional de la energía:

$$E_{XC}^{GEA}[\rho] = E_{XC}^{LDA}[\rho] - \beta \sum_{\sigma} \int \frac{|\vec{\nabla} \rho(\vec{r})|^2}{[\rho_{\sigma}(\vec{r})]^{\frac{4}{3}}} d\vec{r} \quad (1.2.36)$$

Esta fórmula fue introducida por F. Herman *et al.*<sup>11</sup> y posteriormente discutida por L. J. Sham en el contexto de DFT. La continuación de deficiencias presentes en esta Aproximación GEA hizo que J. P. Perdew y W. Yang<sup>12</sup> llevaran a cabo otra serie de correcciones a través de su Aproximación de Gradiente Generalizado (GGA), en la cual el funcional de correlación-intercambio lleva consigo no sólo la dependencia exclusiva de la densidad electrónica, sino también de su gradiente local:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho] = \int f^{GGA}(\rho_{\sigma}, \vec{\nabla} \rho_{\sigma}) d\vec{r} \quad (1.2.37)$$

En el mismo año, 1986, A. D. Becke<sup>13</sup> introdujo el siguiente funcional de intercambio:

$$E_X^{B86}[\rho] = E_X^{LDA}[\rho] - \beta \sum_{\sigma} \int [\rho_{\sigma}(\vec{r})]^{\frac{4}{3}} \frac{x_{\sigma}^2}{1 + \gamma x_{\sigma}^2} d\vec{r} \quad (1.2.38)$$

Y posteriormente en 1988:<sup>14</sup>

$$E_X^{B88}[\rho] = E_X^{LDA}[\rho] - \beta \sum_{\sigma} \int [\rho_{\sigma}(\vec{r})]^{\frac{4}{3}} \frac{x_{\sigma}^2}{1 + \left( \frac{6\beta x_{\sigma}}{\sinh x_{\sigma}} \right)} d\vec{r} \quad (1.2.39)$$

$$x_{\sigma} = \frac{|\vec{\nabla} \rho_{\sigma}(\vec{r})|}{[\rho_{\sigma}(\vec{r})]^{\frac{4}{3}}} \quad (1.2.40)$$

Nótese que  $\sigma$  puede referirse a los espines 'up' o 'down'. El parámetro  $\beta$  es escogido en base a la energía de intercambio exacta HF de los gases nobles.

El funcional de correlación normalmente asociado al funcional de intercambio de A. D. Becke es el desarrollado por C. Lee, W. Yang y R. G. Parr<sup>15</sup> que se inspira en el funcional de orbitales para la energía de correlación de R. Colle y O. Salvetti:<sup>16</sup>

$$E_C^{LYP}[\rho] = -a \frac{\gamma}{\left(1 + d\rho^{\frac{1}{3}}\right)} - ab \frac{\gamma e^{-c\rho^{\frac{1}{3}}}}{9 \left(1 + d\rho^{\frac{1}{3}}\right) \rho^{\frac{8}{3}}} \\ \times \left[ 18 \left(2^{\frac{2}{3}}\right) C_F \left(\rho_{\alpha}^{\frac{8}{3}} + \rho_{\beta}^{\frac{8}{3}}\right) - 18 \rho t_W + \rho_{\alpha} \left(2t_W^{\alpha} + \nabla^2 \rho_{\alpha}\right) + \rho_{\beta} \left(2t_W^{\beta} + \nabla^2 \rho_{\beta}\right) \right] \quad (1.2.41)$$

$$\gamma = 2 \left[ 1 - \frac{\rho_{\alpha}^2 + \rho_{\beta}^2}{\rho^2} \right] \quad (1.2.42)$$

$$t_W^\sigma = \frac{1}{8} \left[ \frac{|\vec{\nabla} \rho_\sigma|^2}{\rho_\sigma} - \nabla^2 \rho_\sigma \right] \quad (1.2.43)$$

Y  $a$ ,  $b$ ,  $c$  y  $d$  son parámetros determinados por los datos ajustados al átomo de helio. El funcional  $t_W$  es conocido como la densidad de energía de Weizsacker.

### 1.2.8. Funcionales híbridos

A. D. Becke concluyó con que la precisión de un funcional de correlación-intercambio podría incrementarse con la mezcla tanto de funcionales de intercambio GGA como de correlación. A estos funcionales se les denomina como híbridos. El funcional híbrido más simple podría escribirse como:

$$E_{XC}^{hyb}[\rho] = E_X^{exac}[\rho] + (1-a)(E_X^{GGA}[\rho] - E_X^{exac}[\rho]) + E_C^{GGA}[\rho] \quad (1.2.44)$$

A partir de aquí, nacieron numerosas funciones híbridos como es el caso del funcional B3LYP,<sup>15-17</sup> que es sin duda alguna el más utilizado hasta la actualidad en Química Cuántica por los resultados con buena precisión que aporta en numerosos casos. Su buen funcionamiento puede considerarse como precursor de la popularidad de los cálculos DFT. Hasta el año 2007, B3LYP fue usado en el 80% de todas las publicaciones que hicieron uso de esta teoría.<sup>18</sup>

$$E_{XC}^{B3LYP}[\rho] = E_X^{LDA}[\rho] + 0.2(E_X^{exac}[\rho] - E_X^{LDA}[\rho]) + 0.72\Delta E_X^{B88}[\rho] + 0.81E_C^{LYP}[\rho] \quad (1.2.45)$$

### 1.2.9. Estabilidad de las soluciones de Kohn-Sham

Las ecuaciones de KS nos revelan a la energía como un punto estacionario, pero no garantizan que sea un mínimo o un máximo dentro de la Superficie de Energía Potencial (PES). Para averiguarlo, deben analizarse las variaciones de

segundo orden de la energía en función de los orbitales ocupados de donde puede concluirse acerca de la naturaleza de dichos puntos estacionarios. En otras palabras, se comprueba que las soluciones son estables (mínimos) o inestables (máximos) frente a la variación realizada.

En cuanto a las condiciones de estabilidad, cuando se resuelven las ecuaciones de KS, se obtiene un conjunto de orbitales ocupados y virtuales. Un espín-orbital se define como:

$$\chi_i^\sigma = \psi_i^\sigma \sigma \quad (1.2.46)$$

La variación más general que puede llevarse a cabo sobre éstos es la transformación unitaria:

$$\psi_i^{\sigma'} = \sum_j U_{ij}^\sigma \psi_j \quad (1.2.47)$$

Escribiendo la transformación unitaria en función de  $P^\sigma$ :

$$U^\sigma = e^{P^\sigma} \rightarrow P^{\sigma\dagger} = -P^\sigma \quad (1.2.48)$$

Estas rotaciones de orbitales ocupados y virtuales no afectan a la energía total del sistema. Si expandimos la matriz  $P^\sigma$  como un desarrollo de potencias, encontramos que el primer término es nulo en virtud del Teorema de Brillouin y que el término cuadrático nos proporciona la información necesaria para llevar a cabo el análisis de estabilidad. La variación de energía puede escribirse como:

$$\delta E = \delta E_N + \delta E_1 + \delta E_2 \quad (1.2.49)$$

Donde tenemos que:



$$\delta E_N = \sum_{\sigma=\alpha,\beta} \sum_{i=1}^n \langle \psi_i^\sigma | \hat{h}_i | \psi_i^\sigma \rangle \quad (1.2.50)$$

$$\delta E_1 = \int \frac{\delta \rho(\vec{r}_1) \rho(\vec{r}_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} d^3 \vec{r}_1 d^3 \vec{r}_2 + \sum_{\sigma=\alpha,\beta} \int \frac{\partial f(\rho_\alpha, \rho_\beta)}{\partial \rho_\sigma} \delta \rho_\sigma d^3 \vec{r} \quad (1.2.51)$$

$$\delta E_2 = \frac{1}{2} \left[ \int \frac{\delta \rho(\vec{r}_1) \rho(\vec{r}_2)}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} d^3 \vec{r}_1 d^3 \vec{r}_2 + \sum_{\sigma, \sigma'=\alpha,\beta} \int \frac{\partial^2 f(\rho_\alpha, \rho_\beta)}{\partial \rho_\sigma \partial \rho_{\sigma'}} \delta \rho_\sigma \delta \rho_{\sigma'} d^3 \vec{r} \right] \quad (1.2.52)$$

$\delta E$  puede transformarse en la siguiente expresión:

$$\delta E = \frac{1}{2} \sum_{a,r} \sum_{b,s} (u_{ar} u_{bs} A_{ar,bs} + v_{ar} v_{bs} B_{ar,bs}) + \sum_{\sigma, a, r} \left| \text{Im } P_{a,r}^\sigma \right|^2 (\varepsilon_r - \varepsilon_a) + O(P^3) \quad (1.2.53)$$

$$u_{ar} = \frac{1}{\sqrt{2}} R_e (P_{a,r}^\alpha + P_{a,r}^\beta) \quad (1.2.54)$$

$$v_{ar} = \frac{1}{\sqrt{2}} R_e (P_{a,r}^\alpha - P_{a,r}^\beta) \quad (1.2.55)$$

Y  $A_{ar,bs}$  y  $B_{ar,bs}$  son las matrices de estabilidad:

$$A_{ar,bs} = 2\delta_{ab} \delta_{rs} (\varepsilon_r - \varepsilon_a) + 8 \langle ab | rs \rangle + 4 \langle ab | f_{\alpha\alpha}^{\rho\rho} | rs \rangle + 4 \langle ab | f_{\alpha\beta}^{\rho\rho} | rs \rangle \quad (1.2.56)$$

$$B_{ar,bs} = 2\delta_{ab} \delta_{rs} (\varepsilon_r - \varepsilon_a) + 4 \langle ab | f_{\alpha\alpha}^{\rho\rho} | rs \rangle - 4 \langle ab | f_{\alpha\beta}^{\rho\rho} | rs \rangle \quad (1.2.57)$$

$$\langle ab | rs \rangle = \int \psi_a(\vec{r}_1) \psi_b(\vec{r}_1) \frac{1}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} \psi_r(\vec{r}_2) \psi_s(\vec{r}_2) d^3 \vec{r}_1 d^3 \vec{r}_2 \quad (1.2.58)$$

$$\langle ab | f_{\alpha\sigma}^{\rho\rho} | rs \rangle = \int \psi_a(\vec{r}) \psi_b(\vec{r}) \frac{\partial^2 f(\rho_\alpha, \rho_\beta)}{\partial \rho_\sigma \partial \rho_{\sigma'}} \psi_r(\vec{r}) \psi_s(\vec{r}) d^3 \vec{r} \quad (1.2.59)$$

De lo cual se concluye:

- a) Las soluciones de las ecuaciones de KS son estables si las matrices  $A_{ar,bs}$  y  $B_{ar,bs}$  sólo tienen autovalores positivos o si  $(\epsilon_r - \epsilon_a)$  es positivo.
- b) Si  $A_{ar,bs}$  tiene, al menos, un autovalor negativo, los autovectores de la matriz  $A_{ar,bs}$  describen variaciones que no rompen la restricción  $\psi_i^\alpha = \psi_i^\beta$ . Por lo tanto, un autovalor negativo indica una inestabilidad análoga a la que se obtendría en la teoría HF y que se denomina como inestabilidad interna.
- c) Si  $B_{ar,bs}$  tiene, al menos, un autovalor negativo, la matriz  $B_{ar,bs}$  está relacionada con las variaciones que sí rompen la restricción anterior, por lo tanto, este tipo de inestabilidad da lugar a una ruptura con el sub-espacio de orbitales de KS, permitiendo la mezcla de espines. Esta es también análoga a la que se obtendría en la teoría HF y se denomina como inestabilidad externa o  $\text{RKS} \rightarrow \text{UKS}$ .
- d) Si  $(\epsilon_r - \epsilon_a)$  es negativo, se viola el principio de Aufbau al menos para un par de orbitales ocupado-virtual  $a-r$ .

## Bibliografía

- (1) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, 136, B864.
- (2) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, 140, A1133.
- (3) Pauling, L. *Chem. Rev.* **1928**, 5, 173.
- (4) Lennard-Jones, J. E. *Trans. Faraday Soc.* **1929**, 25, 668.
- (5) Janak, J. F. *Phys. Rev. B* **1978**, 18, 7165.
- (6) Stowasser, R.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3414.
- (7) Slater, J. *Quantum Theory of Molecular and Solids*; McGraw-Hill: New York, USA, 1974.
- (8) Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1951**, 81, 385.
- (9) Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, 58, 1200.
- (10) Levy, M.; Perdew, J. P. *Phys. Rev. A* **1985**, 32, 2010.

- (11) Herman, F.; Van Dyke, J. P.; Ortenburger, I. B. *Phys. Rev. Lett.* **1969**, 22, 807.
- (12) Perdew, J. P.; Yue, W. *Phys. Rev. B* **1986**, 33, 8800.
- (13) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1986**, 84, 4524.
- (14) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.
- (15) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
- (16) Colle, R.; Salvetti, O. *Theor. Chim. Acta.* **1975**, 37, 329.
- (17) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- (18) Sousa, S. F.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J. *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 10439.



### 1.3. Método de Møller-Plesset

El Método de Møller-Plesset<sup>1,2</sup> es un método *ab initio post-Hartree-Fock* que tiene como objetivo el proporcionar una descripción de los sistemas multi-electrónicos teniendo en cuenta la correlación electrónica (ver apartado 1.1.4.2). Éste, tiene su base en la Teoría de Perturbaciones.<sup>3,4</sup>

#### 1.3.1. Teoría de Perturbaciones

Dado un sistema multi-electrónico cuyo operador hamiltoniano sin perturbar sea  $H^0$  y su operador hamiltoniano perturbado  $H$ , existe una relación entre ambos a través del elemento de perturbación  $H'$ :

$$\hat{H} = \hat{H}^0 + \hat{H}' \quad (1.3.1)$$

Conocida la ecuación de valores propios del sistema sin perturbar:

$$\hat{H}^0 \psi_n^{(0)} = E_n^{(0)} \psi_n^{(0)} \quad (1.3.2)$$

El objetivo consiste en relacionar las funciones propias y valores propios desconocidos del sistema perturbado con las funciones propias y valores propios conocidos del sistema sin perturbar. Para ello, se debe aplicar un parámetro gradual  $\lambda$  sobre la perturbación, de manera que se produzca un cambio continuo desde el sistema sin perturbar al sistema perturbado:

$$\hat{H} = \hat{H}^0 + \lambda \hat{H}' \quad (1.3.3)$$

En el marco del Método de Møller-Plesset, la ecuación de valores propios (1.3.2) del sistema sin perturbar corresponde a la ecuación (1.1.14) del Método HF.

### 1.3.1.1. Teoría de Perturbaciones no degenerada

De acuerdo con las ecuaciones (1.1.1) y (1.3.3), la ecuación de Schrödinger para un sistema multi-electrónico cuya perturbación es independiente del tiempo, se presenta como:

$$\hat{H}\psi_n = (\hat{H}^0 + \lambda\hat{H}')\psi_n = E_n\psi_n \quad (1.3.4)$$

Presentando una dependencia en  $\lambda$  tanto las funciones de onda  $\psi_n$  como sus valores propios  $E_n$ . Desarrollando éstas como una serie de Taylor de potencias de  $\lambda$ :

$$\psi_n = \psi_n|_{\lambda=0} + \frac{\partial\psi_n}{\partial\lambda}\bigg|_{\lambda=0} \lambda + \frac{\partial^2\psi_n}{\partial\lambda^2}\bigg|_{\lambda=0} \frac{\lambda^2}{2!} + \dots \quad (1.3.5)$$

$$E_n = E_n|_{\lambda=0} + \frac{dE_n}{d\lambda}\bigg|_{\lambda=0} \lambda + \frac{d^2E_n}{d\lambda^2}\bigg|_{\lambda=0} \frac{\lambda^2}{2!} + \dots \quad (1.3.6)$$

O en formato condensado:

$$\psi_n = \psi_n^{(0)} + \lambda\psi_n^{(1)} + \lambda^2\psi_n^{(2)} + \dots + \lambda^k\psi_n^{(k)} + \dots \quad (1.3.7)$$

$$E_n = E_n^{(0)} + \lambda E_n^{(1)} + \lambda^2 E_n^{(2)} + \dots + \lambda^k E_n^{(k)} + \dots \quad (1.3.8)$$

Suponiendo en que las series (1.3.7) y (1.3.8) convergen en  $\lambda = 1$  y que existe normalización intermedia, y sustituyéndolas en la ecuación (1.3.4), tenemos que:

$$\begin{aligned} & (\hat{H}^0 + \lambda\hat{H}')(\psi_n^{(0)} + \lambda\psi_n^{(1)} + \lambda^2\psi_n^{(2)} + \dots) \\ &= (E_n^{(0)} + \lambda E_n^{(1)} + \lambda^2 E_n^{(2)} + \dots)(\psi_n^{(0)} + \lambda\psi_n^{(1)} + \lambda^2\psi_n^{(2)} + \dots) \end{aligned} \quad (1.3.9)$$

Y finalmente, agrupando los términos en base a las potencias de  $\lambda$ , tenemos:

$$\begin{aligned} \hat{H}^0 \psi_n^{(0)} + \lambda (\hat{H}^1 \psi_n^{(0)} + \hat{H}^0 \psi_n^{(1)}) + \lambda^2 (\hat{H}^1 \psi_n^{(1)} + \hat{H}^0 \psi_n^{(2)}) + \dots \\ = E_n^{(0)} \psi_n^{(0)} + \lambda (E_n^{(1)} \psi_n^{(0)} + E_n^{(0)} \psi_n^{(1)}) + \lambda^2 (E_n^{(2)} \psi_n^{(0)} + E_n^{(1)} \psi_n^{(1)} + E_n^{(0)} \psi_n^{(2)}) + \dots \end{aligned} \quad (1.3.10)$$

Asumiendo que las series convergen adecuadamente e igualando los coeficientes en términos de  $\lambda$ :

$$\hat{H}^0 \psi_n^{(0)} = E_n^{(0)} \psi_n^{(0)} \quad (1.3.11)$$

$$\hat{H}^1 \psi_n^{(0)} + \hat{H}^0 \psi_n^{(1)} = E_n^{(1)} \psi_n^{(0)} + E_n^{(0)} \psi_n^{(1)} \quad (1.3.12)$$

$$\hat{H}^1 \psi_n^{(1)} + \hat{H}^0 \psi_n^{(2)} = E_n^{(2)} \psi_n^{(0)} + E_n^{(1)} \psi_n^{(1)} + E_n^{(0)} \psi_n^{(2)} \quad (1.3.13)$$

Y así, hasta orden  $n$ . La resolución de estas ecuaciones, conduce a valores de la función de onda y el valor propio de la energía de orden  $n$ . En el contexto del Método de Møller-Plesset, obtendríamos respectivamente los valores para MP1, MP2, etcétera. Sin embargo los valores perturbativos de primer orden, MP1, no contribuyen a la energía de correlación exacta.<sup>1</sup> Nótese que la ecuación (1.3.11) es precisamente la energía MP0, es decir, sin perturbar, y que ya conocemos como energía HF.

Multiplicando las ecuaciones (1.3.12) y (1.3.13) por el la función de onda conjugada  $\psi_m$  del sistema sin perturbar y resolviendo, obtenemos que la corrección de primer y segundo orden a la energía se expresarían, respectivamente, como:

$$E_n^{(1)} = \langle \psi_n^{(0)} | \hat{H}^1 | \psi_n^{(0)} \rangle \quad (1.3.14)$$

$$E_n^{(2)} = \sum_{m \neq n} \frac{\left| \langle \psi_m^{(0)} | \hat{H}' | \psi_n^{(0)} \rangle \right|^2}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}} \quad (1.3.15)$$

Y finalmente, la energía total del sistema perturbado (hasta orden 2):

$$E_n \approx E_n^{(0)} + H'_{nn} + \sum_{m \neq n} \frac{|H'_{mn}|^2}{E_n^{(0)} - E_m^{(0)}} \quad (1.3.16)$$

### 1.3.1.2. Teoría de Perturbaciones degenerada

Cuando se tienen niveles degenerados de energía con un grado de degeneración  $d$ , el problema se resuelve planteando el determinante secular, donde el conjunto  $n$  contempla a su vez un número  $d$  de estados degenerados. Por ejemplo, para la corrección de primer orden tenemos que:

$$E_n^{(1)} \Big|_{n=1, 2, \dots, d} = \langle \phi_n^{(0)} | \hat{H}' | \phi_n^{(0)} \rangle \quad (1.3.17)$$

Donde las funciones  $\phi$  se obtienen por combinación lineal de las funciones de onda degeneradas:

$$\phi_n^{(0)} = c_1 \psi_1^{(0)} + c_2 \psi_2^{(0)} + \dots + c_d \psi_d^{(0)} \quad (1.3.18)$$

$$\sum_{k=1}^d |c_k|^2 = 1 \quad (1.3.19)$$

## Bibliografía

- (1) Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.
- (2) Amos, R. D.; Andrews, J. S.; Handy, N. C.; Knowles, P. J. *Chem. Phys. Lett.* **1991**, *185*, 256.



- (3) Levine, I. N. *Quantum Chemistry*; Prentice Hall: Englewood Cliffs: New Jersey, USA, 1970.
- (4) Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; Dover Publications, Inc.: Mineola, New York, USA, 1989.



## 1.4. Funciones de base

Debido a la presencia de interacciones electrón-electrón, la ecuación de Schrödinger de un sistema multi-electrónico no puede resolverse de manera exacta y por tanto, tampoco puede conocerse la forma explícita de su función de onda. La construcción de esta aproximación se hace a través del uso de un conjunto de funciones matemáticas denominadas funciones de base. Si el conjunto es infinito (completo), no podemos hablar de aproximación sino de función exacta, sin embargo, cualquier cálculo realizado con base completa es inviable en términos computacionales pues también es infinito el tiempo que requiere. En la práctica, los cálculos se llevan a cabo a través del empleo de conjuntos finitos dando lugar a una precisión suficiente con un coste computacional no excesivo. Cuanto más grande es el conjunto de funciones de base, mejor se describe al sistema en cuestión pero más recursos computacionales (tiempo y memoria) se consumen.

Los dos tipos más importantes de funciones de base son las de tipo Slater y las de tipo Gaussiana. Estas derivan de los orbitales atómicos descritos para el átomo de hidrógeno, por lo que también es común llamarlas orbitales de tipo Slater (STO) y orbitales de tipo Gaussiana (GTO) respectivamente.

### 1.4.1. Orbitales de tipo Slater

Los orbitales de tipo Slater (STO)<sup>1</sup> tienen la siguiente forma:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r,\theta,\phi) = NY_{l,m}(\theta,\phi)r^{n-1}e^{-\zeta r} \quad (1.4.1)$$

Donde  $N$  es una constante de normalización e  $Y_{l,m}(\theta,\phi)$  es un armónico esférico. La dependencia exponencial en la distancia entre los núcleos y los electrones nos permite obtener los orbitales exactos para el átomo de hidrógeno. Pero los STO no poseen nodos radiales y deben ser introducidos por

combinación lineal entre ellos. Asimismo, dicha dependencia asegura una rápida convergencia con el incremento del número de funciones de base, pero los cálculos de las integrales bi-electrónicas a tres y cuatro centros no pueden llevarse a cabo de manera analítica, usándose de manera óptima en sistemas mono y diatómicos donde estas integrales son ignoradas. En estos casos, la integración ha de llevarse a cabo numéricamente con un aumento muy elevado del coste computacional.

### 1.4.2. Orbitales de tipo Gaussiana

Los orbitales de tipo Gaussiana (GTO)<sup>2</sup> tienen la siguiente forma en coordenadas polares:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(r,\theta,\phi) = NY_{l,m}(\theta,\phi)r^{2n-2-l}e^{-\zeta r^2} \quad (1.4.2)$$

Y en coordenadas cartesianas:

$$\chi_{\zeta,n,l,m}(x,y,z) = Nx^{l_x}y^{l_y}z^{l_z}e^{-\zeta r^2} \quad (1.4.3)$$

Donde la suma de  $l_x + l_y + l_z$  determina el tipo de orbital (0 para tipo  $s$ , 1 para tipo  $p$ , etcétera). Aunque un GTO parezca similar en los dos grupos de coordenadas, existe una sutil diferencia: un GTO de tipo  $d$  escrito en coordenadas esféricas posee cinco componentes ( $Y_{2,2}$ ,  $Y_{2,1}$ ,  $Y_{2,0}$ ,  $Y_{2,-1}$  e  $Y_{2,-2}$ ) mientras que en coordenadas cartesianas aparecen seis ( $x^2$ ,  $y^2$ ,  $z^2$ ,  $xy$ ,  $xz$  e  $yz$ ), no obstante, éstas pueden ser transformadas en cinco funciones esféricas de tipo  $d$  y en una función de tipo  $s$  adicional ( $x^2 + y^2 + z^2$ ). De forma análoga, hay diez funciones cartesianas de tipo  $f$  que pueden ser transformadas en siete funciones esféricas de tipo  $f$  y un conjunto de tres funciones cartesianas de tipo  $p$  adicionales. Normalmente los programas de cálculo evalúan las integrales bi-electrónicas adaptando las coordenadas cartesianas para generar las funciones esféricas puras.

Desde el punto de vista del comportamiento funcional, existe una diferencia radical con respecto a los STO, y es que la exponencial posee una dependencia en  $r^2$  haciendo a los GTO unos orbitales con dos problemas con respecto a los anteriores: en primer lugar, fallan al representar el comportamiento cerca de los núcleos. En segundo, decaen rápidamente al alejarse de éstos describiendo con baja precisión acontecimientos a largas distancias, por lo que para solventar este defecto debe emplearse un mayor número de orbitales. Sin embargo, poseen la ventaja de que esta misma dependencia cuadrática en la distancia es la que permite una resolución analítica de las integrales bi-electrónicas. Los GTO son los tipos de orbitales más usados para construir conjuntos de funciones de base.

### 1.4.3. Tipos de conjuntos de funciones de base GTO

En cuanto al tipo de conjuntos de funciones de base podemos clasificar los siguientes:

- a) De base mínima: es el conjunto más reducido de funciones de base que puede tomarse, escogiendo únicamente los orbitales en los cuales existe ocupación en el estado fundamental. Así, para el hidrógeno supone una función  $1s$ , para los elementos de los dos primeros grupos del segundo periodo dos funciones  $1s$  y  $2s$  y de los grupos sucesivos una función más de tipo  $2p$ , etcétera.
- b) De base múltiple zeta: son conjuntos mejorados que se obtienen multiplicando el número de funciones de base a tomar. Por ejemplo, para el hidrógeno con base doble zeta (DZ) las funciones se duplican teniendo dos funciones  $1s$  y  $1s'$ , para los elementos de los dos primeros grupos del segundo periodo, tenemos cuatro funciones  $1s$ ,  $1s'$ ,  $2s$  y  $2s'$ , y para los grupos sucesivos, dos funciones más  $2p$  y  $2p'$ , etcétera. Si triplicamos el número de funciones de base, tendríamos las llamadas triple zeta (TZ), si cuadruplicamos, las cuádruple zeta (QZ), y así sucesivamente.

- c) De base '*split valence*': son una variante de los anteriores donde sólo se multiplican las funciones asociadas a los orbitales de valencia. Por tanto, existen los llamados '*split valence*' doble zeta (VDZ), '*split valence*' triple zeta (VTZ), '*split valence*' cuádruple zeta (VQZ), etcétera.
- d) Con funciones de polarización y funciones difusas: son funciones añadidas que complementan a los conjuntos anteriores. Así, las funciones de polarización son funciones de alto momento angular (por ejemplo, para átomos del primer periodo hablaríamos de funciones de tipo *d* o de tipo *f*) que permiten una gran y mejor flexibilidad en la descripción de la función de onda y de las regiones del enlace químico. Por otro lado, las funciones difusas son del tipo *sp* con bajos exponentes y tienen como objetivo la correcta representación de zonas alejadas a los núcleos. Son ideales para estudiar, entre otros, estados excitados o sistemas aniónicos.
- e) De bases contraídas: este último conjunto tienen como objetivo minimizar el coste computacional sin perder precisión en la descripción de los electrones de valencia. Su objetivo es transformar al conjunto de funciones de base primitivo en un nuevo conjunto donde la contracción reduce significativamente el número de funciones de base para la descripción de los electrones de '*core*', mientras que para los de valencia, la contracción no es tan drástica. Cuando se usan orbitales de tipo Gaussiana para la contracción nos referimos a CGTO.
- f) Con potencial efectivo de '*core*': los ECP o pseudo-potenciales,<sup>3</sup> son potenciales que describen de manera explícita a los electrones químicamente activos, es decir, los electrones de valencia, mientras que los electrones internos o de '*core*' se congelan, considerándose junto con los núcleos rígidos, como núcleos de iones no polarizables. Su aplicación se encuentra en los átomos más pesados, pues el aumento del número de electrones genera efectos relativistas que esta

aproximación es capaz de tratar. Además, reducen significativamente el tamaño de la base.

A lo largo del capítulo de **RESULTADOS Y DISCUSIÓN** que ilustra esta tesis, no se han empleado los conjuntos de funciones de base de Dunning,<sup>4,5</sup> pero sí los desarrollados por Pople. Así, los conjuntos de Pople  $k\text{-}nlmG$ <sup>6-10</sup> son funciones de base de tipo '*split valence*' y a su vez contraídas. El índice  $k$  indica cuántas funciones primitivas son usadas para describir a los electrones de '*core*'. Los índices  $n$ ,  $l$  y  $m$  indican en cuántas funciones se han dividido los orbitales de valencia y cuántas primitivas han sido empleadas para su representación. Cuando encontramos sólo dos índices ( $n$  y  $l$ ) se nos indica que hay una doble división y por tanto hablamos de un conjunto VDZ, en caso de encontrar tres índices ( $n$ ,  $l$  y  $m$ ) nos referimos a un conjunto VTZ. La letra G indica el uso de orbitales tipo GTO y las funciones difusas (representadas con el símbolo '+') y de polarización (indicadas explícitamente o representadas con el símbolo '\*\*') se colocan antes y después de dicha letra, respectivamente. Destacamos dos en concreto:

- a) 6-31G(d) o 6-31G\*: base de tipo VDZ. Orbitales de '*core*' descritos por contracción de seis funciones primitivas, orbitales de valencia descritos por división de dos grupos con contracción de tres y una primitiva y uso de una función de polarización de tipo  $d$  para átomos pesados.
- b) 6-311++G(d,p) o 6-311++G\*\*: base de tipo VTZ. Orbitales de '*core*' descritos por contracción de seis funciones primitivas, orbitales de valencia descritos por división de tres grupos con contracción de tres, una y otra primitiva y uso de funciones difusas y de funciones de polarización de tipo  $d$  y  $p$  tanto para átomos pesados como para ligeros (átomos de hidrógeno).

## Bibliografía

---

- (1) Slater, J. C. *Phys. Rev.* **1930**, 36, 57.
- (2) Boys, S. F. *Proc. Royal Soc. A* **1950**, 200, 542.
- (3) Hellmann, H. J. *Chem. Phys.* **1935**, 3, 61.
- (4) Dunning, T. H. Jr. *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1007.
- (5) Woon, D. E.; Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1358.
- (6) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257.
- (7) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, 72, 650.
- (8) Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 939.
- (9) Frisch, M. J.; Pople, J. A.; Binkley, J. S. *J. Chem. Phys.* **1984**, 80, 3265.
- (10) Francel, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, 77, 3654.



## 1.5. Camino de reacción siguiendo coordenadas internas ponderadas en masa. Coordenada de reacción intrínseca

La Teoría Convencional del Estado de Transición (TST),<sup>1</sup> permite establecer el concepto de Estado de Transición (TS). Definiéndolo, un TS es una entidad química que a lo largo de su coordenada intrínseca de reacción,  $\xi$ , se presenta como un punto estacionario (máximo) en el perfil de energía y se caracteriza por poseer una frecuencia vibracional en el campo imaginario (TS de primer orden). Esta entidad conecta a reactivos y productos a través del camino de mínima energía potencial en una reacción química de una sola etapa.

A efectos procedimentales, localizar mínimos que sean reactivos o productos (cálculo de optimización y de frecuencias, debiendo estar todas en el campo real) es tarea sencilla, al igual que lo es localizar un TS (métodos STQN: QST2 y QST3),<sup>2</sup> pero ¿cómo saber si dicho TS realmente conecta a los primeros? Para ello, se han desarrollado múltiples metodologías, pero es sin duda alguna el cálculo del camino de reacción siguiendo coordenadas internas ponderadas en masa, el procedimiento inequívoco y más preciso con el que contamos en la actualidad.

El descenso más rápido en el camino en masas ponderadas por coordenadas cartesianas (IRC) corresponde a la trayectoria obtenida mediante la intensificación en la dirección de la aceleración instantánea.<sup>3</sup> Así, la superficie de energía potencial del camino de reacción se puede expandir como una serie de Taylor en coordenadas internas,  $q$ :

$$E(\vec{q}) = E'(\vec{q}') + \vec{g}' \Delta \vec{q} + \frac{1}{2} \Delta \vec{q}' H_q \Delta \vec{q} \quad (1.5.1)$$

Donde  $\Delta q = q - q'$ ,  $H_q$  es la matriz de Hess en coordenadas internas y  $g$  es el vector de gradiente.

La energía cinética clásica,  $T$ , en coordenadas internas puede escribirse como:

$$2T = \Delta \dot{\vec{q}}^t G^{-1} \Delta \dot{\vec{q}} \quad (1.5.2)$$

Donde  $G^{-1}$  es el inverso de la matriz de Wilson<sup>4</sup> y el punto simple sobre la coordenada  $\vec{q}$  indica a la derivada con respecto al tiempo  $d\vec{q}/dt$ , es decir, el vector velocidad en coordenadas internas. La dinámica de este sistema se determina en base a la ecuación de Lagrange:

$$\frac{d}{dt} \frac{\delta T}{\delta \Delta \dot{\vec{q}}} + \frac{\delta E(\vec{q})}{\delta \Delta \vec{q}} = 0 \quad (1.5.3)$$

Insertando las ecuaciones (1.5.1) y (1.5.2) en la ecuación (1.5.3) y truncando la serie hasta el segundo orden:

$$G^{-1} \Delta \ddot{\vec{q}} + \vec{g} + H_q \Delta \vec{q} = 0 \quad (1.5.4)$$

Donde los dos puntos sobre la coordenada  $\vec{q}$  indican a la segunda derivada con respecto al tiempo  $d^2\vec{q}/dt^2$ , es decir, al vector aceleración en coordenadas internas. Multiplicando la ecuación (1.5.4) por la matriz de Wilson  $G$  y reordenando, obtenemos la siguiente expresión para el vector aceleración:

$$\Delta \ddot{\vec{q}} = -(G\vec{g} + GH_q \Delta \vec{q}) \quad (1.5.5)$$

Para un punto en el camino de reacción en que  $\vec{q} = \vec{q}'$ , el vector aceleración y por lo tanto el desplazamiento a lo largo del camino de reacción, puede escribirse como:

$$\Delta \ddot{\vec{q}} = -G\vec{g} \quad (1.5.6)$$

El camino de reacción puede ser expresado entonces como:

$$\frac{d\vec{q}(s)}{ds} = -NG\vec{g} \quad (1.5.7)$$

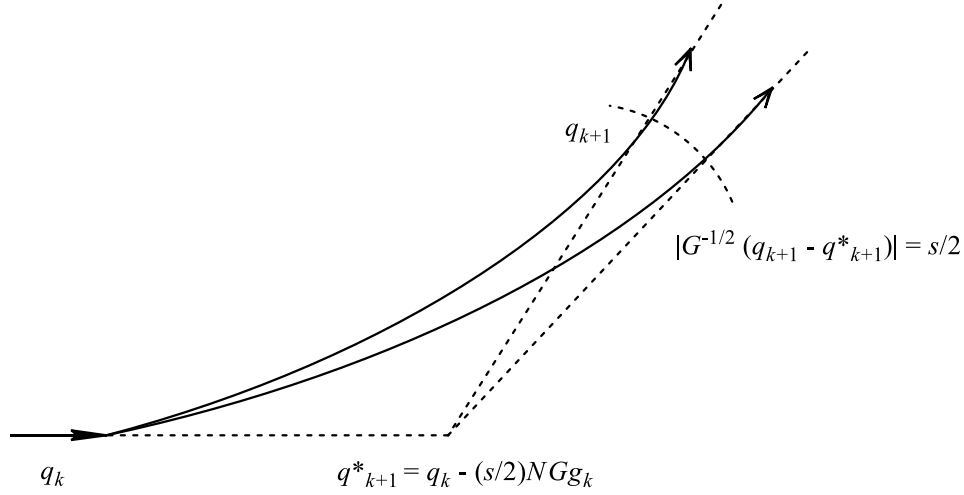
Siendo  $N$  un factor de normalización adecuado. Esta ecuación de gradiente (1.5.7) es la equivalencia en coordenadas internas para el IRC de Fukui. La misma expresión fue obtenida por Quapp y Heidrich<sup>5</sup> por aplicación de una transformación de coordenadas al descenso más rápido en el camino en masas ponderadas por coordenadas cartesianas.

Las **Figuras 1.5.1** y **1.5.2** muestran las características básicas del camino de reacción presentado en el siguiente algoritmo: comenzamos en un punto  $\mathbf{q}_k$  de gradiente  $\mathbf{g}_k$  situado en el camino. Se elige un nuevo punto  $\mathbf{q}_{k+1}$  con gradiente  $\mathbf{g}_{k+1}$ , de manera que el camino de reacción entre  $\mathbf{q}_k$  y  $\mathbf{q}_{k+1}$  es el arco de un círculo con las aceleraciones instantáneas  $-G\mathbf{g}_k$  y  $-G\mathbf{g}_{k+1}$  tangentes a dicha curva. El punto de pivote  $\mathbf{q}_{k+1}^*$  es un paso de longitud  $(1/2)s$  a lo largo del vector  $-G\mathbf{g}_k$ .

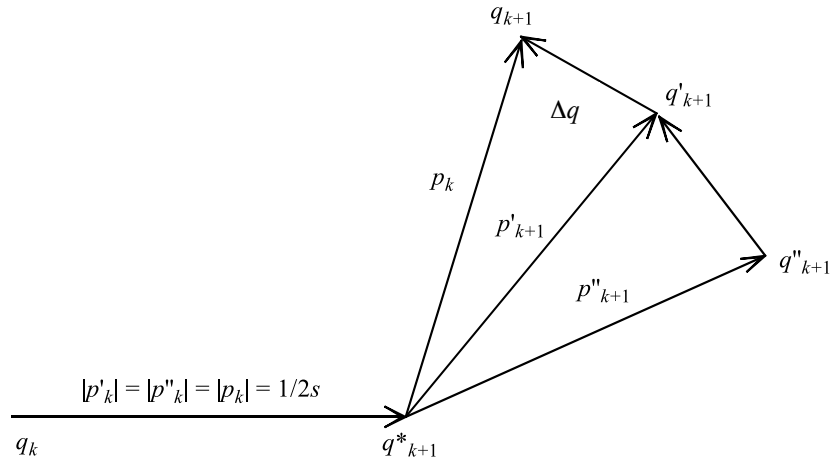
$$\vec{q}_{k+1}^* = \vec{q}_k - \frac{1}{2}sNG\vec{g}_k \quad (1.5.8)$$

El nuevo punto en la trayectoria,  $\mathbf{q}_{k+1}$ , se obtiene por minimización restringida en la superficie de la hiper-esfera centrada en  $\mathbf{q}_{k+1}^*$  y con radio  $(1/2)s$ . Esta limitación hace al gradiente residual  $G\mathbf{g}_{k+1}$  paralelo a  $\mathbf{q}_{k+1} - \mathbf{q}_{k+1}^*$ . Los puntos  $\mathbf{q}_k$ ,  $\mathbf{q}_{k+1}$  y  $\mathbf{q}_{k+1}^*$  construyen un triángulo isósceles, por lo que el camino entre  $\mathbf{q}_k$  y  $\mathbf{q}_{k+1}$  es el arco de un círculo. El punto de pivote  $\mathbf{q}_{k+1}^*$  es utilizado en la minimización restringida, sin embargo, no se llevan a cabo cálculos ni de energía ni de gradiente para el mismo. Cuando estos pasos son lo suficientemente pequeños, este algoritmo reproduce correctamente a la tangente y a los vectores de curvatura, no siendo así en los casos de los caminos que siguen los esquemas de Ishida, Morokuma y Komornicki,<sup>6,7</sup> y de Müller y Brown.<sup>8</sup>

**Figura 1.5.1.** Camino de reacción. Las líneas sólidas inferior y superior representan al camino verdadero y aproximado, respectivamente; representación de puntos definitorios de los vectores en la dirección de la aceleración instantánea  $-Gg$ .



**Figura 1.5.2.** Definición de varios vectores usando el camino de reacción.



Las longitudes  $q_k$  a  $q_{k+1}^*$  y  $q_{k+1}^*$  a  $q_{k+1}$  pueden ser calculadas en coordenadas internas ya sea con o sin masa ponderada. Mientras que en el último caso el proceso es más sencillo, el primero es más apropiado para el cálculo de la longitud del camino de reacción intrínseca. Mediante la transformación de la distancia en coordenadas cartesianas ponderadas en masa puede demostrarse

que ésta es  $(\Delta \mathbf{q}^t G^{-1} \Delta \mathbf{q})^{1/2}$ . Por lo tanto, el factor de normalización  $N$  presente en las ecuaciones (1.5.7) y (1.5.8) es:

$$N = \left( \vec{g}_k' G \vec{g}_k \right)^{-\frac{1}{2}} \quad (1.5.9)$$

Del mismo modo, la restricción en  $\mathbf{q}_{k+1}$  es:

$$\left[ (\vec{q}_{k+1} - \vec{q}_{k+1}^*)' G^{-1} (\vec{q}_{k+1} - \vec{q}_{k+1}^*) \right]^{\frac{1}{2}} = \frac{1}{2} s \quad (1.5.10)$$

Y el camino de reacción entre  $\mathbf{q}_k$  y  $\mathbf{q}_{k+1}$  es un arco de un círculo en coordenadas internas ponderadas en masa. Su longitud puede obtenerse por simple trigonometría. Si  $\theta$  es el ángulo entre  $\mathbf{q}_{k+1}^* - \mathbf{q}_k$  y  $\mathbf{q}_{k+1} - \mathbf{q}_{k+1}^*$ , la longitud del arco es:  $s \theta \cot(\theta)$ .

Usando una expansión cuadrática de la superficie de energía en los alrededores del punto  $\mathbf{q}'_{k+1}$ , la aceleración instantánea  $-G\mathbf{g}_{k+1}$  en  $\mathbf{q}_{k+1}$  puede escribirse como:

$$G\vec{g}_{k+1} = G\vec{g}'_{k+1} + G\mathbf{H}_q(\vec{q}_{k+1} - \vec{q}'_{k+1}) \quad (1.5.11)$$

Donde la matriz de Wilson se computa en  $\mathbf{q}'_{k+1}$ . Para la optimización restringida de  $\mathbf{q}_{k+1}$ , necesitan definirse un conjunto de vectores:

$$\vec{p}' = \vec{q}'_{k+1} - \vec{q}_{k+1}^* \quad (1.5.12)$$

$$\Delta \vec{q} = \vec{q}_{k+1} - \vec{q}'_{k+1} \quad (1.5.13)$$

$$\vec{p} = \vec{p}' + \Delta \vec{q} = \vec{q}_{k+1} - \vec{q}_{k+1}^* \quad (1.5.14)$$

Cuando se produce convergencia,  $G\vec{g}_{k+1}$  debería ser paralelo a  $\vec{p}' + \Delta\vec{q}$ . Así:

$$G\vec{g}' + GH_q\Delta\vec{q} - \lambda(\vec{p}' + \Delta\vec{q}) = 0 \quad (1.5.15)$$

Donde  $\lambda$  es un multiplicador de Lagrange. Continuando el desarrollo con la supresión del subíndice  $k$  (puesto que no conduce a ambigüedades) y atendiendo a que el desplazamiento  $\Delta\vec{q}$  debe satisfacer la limitación en (1.5.10):

$$(\vec{p}' + \Delta\vec{q})' G^{-1} (\vec{p}' + \Delta\vec{q}) = \left(\frac{1}{2}s\right)^2 \quad (1.5.16)$$

Multiplicando la ecuación (1.5.15) por  $G^{-1/2}$ :

$$G^{\frac{1}{2}}\vec{g}' + G^{\frac{1}{2}}H_q G^{\frac{1}{2}}G^{-\frac{1}{2}}\Delta\vec{q} - \lambda(G^{-\frac{1}{2}}\vec{p}' + G^{-\frac{1}{2}}\Delta\vec{q}) = 0 \quad (1.5.17)$$

Obtenemos que:

$$\Delta\vec{q}_M = G^{-\frac{1}{2}}\Delta\vec{q} \quad (1.5.18)$$

$$\vec{g}_M = G^{\frac{1}{2}}\vec{g}' \quad (1.5.19)$$

$$H_M = G^{\frac{1}{2}}H_q G^{\frac{1}{2}} \quad (1.5.20)$$

$$\vec{p}_M = G^{-\frac{1}{2}}\vec{p}' \quad (1.5.21)$$

Y las ecuaciones (1.5.16) y (1.5.17) pueden reescribirse como:

$$(\vec{p}_M + \Delta\vec{q}_M)' (\vec{p}_M + \Delta\vec{q}_M) = \left(\frac{1}{2}s\right)^2 \quad (1.5.22)$$

$$(\vec{g}_M - \lambda \vec{p}_M) + (H_M - \lambda I) \Delta \vec{q}_M = 0 \quad (1.5.23)$$

Siendo  $I$  la matriz identidad. Resolviendo la ecuación (1.5.23) para  $\Delta \vec{q}_M$ :

$$\Delta \vec{q}_M = -(H_M - \lambda I)^{-1} (\vec{g}_M - \lambda \vec{p}_M) \quad (1.5.24)$$

En un último paso para encontrar a  $\lambda$ , aplicamos la siguiente restricción:

$$\left[ \vec{p}_M - (H_M - \lambda I)^{-1} (\vec{g}_M - \lambda \vec{p}_M) \right]^t \left[ \vec{p}_M - (H_M - \lambda I)^{-1} (\vec{g}_M - \lambda \vec{p}_M) \right] = \left( \frac{1}{2} s \right)^2 \quad (1.5.25)$$

Pudiendo resolver de manera iterativa a la ecuación (1.5.25) con el fin de encontrar un valor de  $\lambda$  que satisfaga las restricciones impuestas. Trabajando en el espacio de autovectores de  $H_M$ , la ecuación (1.5.25) se reduce a:

$$f(\lambda) = \sum_{j=1}^n \left[ \frac{b_j \vec{p}_M^t V_j - \vec{g}_M^t V_j}{b_j - \lambda} \right] - \left( \frac{1}{2} s \right)^2 = 0 \quad (1.5.26)$$

Donde  $V_j$  es un autovector de  $H_M$ ,  $b_j$  es el correspondiente autovalor y  $s$  el tamaño de salto en el proceso de optimización.

## Bibliografía

- (1) Eyring, H. J. *Chem. Phys.* **1935**, 3, 107.
- (2) Peng, C.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B.; Frisch, M. J. *J. Comput. Chem.* **1996**, 17, 49.
- (3) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5523.
- (4) Wilson, E. B.; Decius, J. C.; Cross, P. C. *Molecular vibrations*; McGraw-Hill: New York, USA, 1955.
- (5) Quapp, W.; Heidrich, D. *Theor. Chim. Acta.* **1984**, 66, 245.
- (6) Ishida, K.; Morokuma, K.; Komornicki, A. *J. Chem. Phys.* **1977**, 66, 2153.

- (7) Schmidt, M. W.; Gordon, M. S.; Dupuis, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2585.
- (8) Müller, K.; Brown, L. *Theor. Chim. Acta.* **1979**, 53, 75.



## 1.6. DFT Conceptual

La reactividad química es la tendencia de una sustancia a sufrir cambios estructurales y energéticos. En el contexto de la Teoría de Orbitales Moleculares (MO), la caracterización de un átomo o fragmento que pertenece a una molécula nos aporta información de la reactividad del sistema en cuestión. Se ha observado que en el caso de muchos sistemas orgánicos, la reactividad está básicamente localizada en el Orbital Frontera de Mayor Ocupación (HOMO) y en el Orbital Frontera de Menor Desocupación (LUMO). Esto dio origen a la denominada Teoría de Orbitales Moleculares Frontera (FMO) desarrollada por Kenichi Fukui y Roald Hoffmann y por la que se les otorgó el Premio Nobel de Química en el año 1981.<sup>1,2</sup>

Una rama de la teoría DFT, llamada DFT Conceptual (CDFT),<sup>3</sup> se concentra en la extracción desde sus principios de conceptos químicos relevantes, pero sin ninguna restricción en lo referente a las técnicas utilizadas para la evaluación numérica de estas propiedades. Esto significa que el uso de estos conceptos para caracterizar la reactividad en los sistemas químicos es perfectamente válido en el marco de otros cálculos no basados en el espíritu DFT.

En DFT clásico, la energía de un sistema químico,  $E$ , puede expresarse como función del número total de electrones,  $N$ , y del funcional del potencial externo  $v(\mathbf{r})$ ,  $E[N, v(\mathbf{r})]$ . La derivación de  $E$  con respecto a estas dos cantidades conduce a funciones de respuesta que explican el comportamiento reactivo de átomos, moléculas y agregados moleculares.<sup>3-5</sup> En particular, las derivadas con respecto a  $N$  producen propiedades globales que tienen en cuenta la reactividad global, mientras que las derivadas con respecto a  $v(\mathbf{r})$  conducen a propiedades locales y no locales que tienen en cuenta a la reactividad local y no local, respectivamente. En el lenguaje químico, los conceptos propiedad local y no local entroncan con el concepto de selectividad, es decir, con la discriminación que muestra un reactivo en un ataque competitivo en dos o más sustratos o en dos o más posiciones de un mismo sustrato.

**Figura 1.6.1.** Funciones de respuesta utilizadas para caracterizar el comportamiento de la reactividad de átomos y moléculas.<sup>4</sup>

$$E[N, v(\vec{r})] \left\{ \begin{array}{l} \left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} = \mu = -\chi \left\{ \begin{array}{l} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\vec{r})} = \eta = S^{-1} \\ \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N \partial v(\vec{r})} \right) = f(\vec{r}) \end{array} \right. \\ \left( \frac{\delta E}{\delta v(\vec{r})} \right)_N = \rho(\vec{r}) \left\{ \begin{array}{l} \left( \frac{\delta^2 E}{\delta v(\vec{r}) \delta v(\vec{r}')} \right)_N = \chi(\vec{r}, \vec{r}') \\ \left( \frac{\partial^2 E}{\delta v(\vec{r}) \partial N} \right) = f(\vec{r}) \end{array} \right. \end{array} \right.$$

## 1.6.1. Descriptores de reactividad global

### 1.6.1.1. Potencial químico y dureza molecular

Como hemos comentado (ver **Figura 1.6.1**), la derivación de  $E$  con respecto a  $N$  produce funciones de respuesta global. La primera derivación conduce al potencial químico,  $\mu$ , mientras que la segunda derivación aporta la dureza molecular,  $\eta$ .<sup>6</sup> Ambas propiedades poseen importante significancia química y se definen de la siguiente manera:<sup>3-5</sup>

$$\left( \frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} = \mu = -\chi \quad (1.6.1)$$

$$\left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\vec{r})} = \eta = S^{-1} \quad (1.6.2)$$

El potencial químico representa la tendencia de escape de los electrones hacia un equilibrio de distribución electrónica. Esta propiedad fue originalmente introducida en la teoría DFT como un multiplicador de Lagrange, ecuación (1.2.20), para cumplir con el requisito de que la densidad electrónica debiera integrar al número total de electrones, y es el puente entre la teoría física DFT y la química clásica al ser el negativo de la electronegatividad,  $\chi$ .<sup>3,4</sup> Por otro lado, la dureza molecular puede ser interpretada como la resistencia del sistema hacia cambios en su distribución electrónica. Nótese que la blandura molecular,  $S$ , es el inverso de la dureza.

El Principio de Igualación de Electronegatividades de Sanderson<sup>7</sup> y el Principio de Máxima Dureza<sup>8</sup> proporcionan la base interpretativa para un mejor entendimiento del potencial químico y de la dureza molecular.

#### 1.6.1.2. Principio de Igualación de Electronegatividades y Principio de Máxima Dureza

El Principio de Igualación de Electronegatividades de Sanderson<sup>7</sup> afirma que dado un sistema conformado por  $n$  átomos o fragmentos, éstos han de poseer la misma electronegatividad en el sistema en el que interactúan que de manera aislada. A través de la ecuación (1.6.1) que relaciona electronegatividad y potencial químico, podemos escribir que:

$$\mu_n^0 = - \left( \prod_{i=1}^n |\mu_i| \right)^{\frac{1}{n}} \quad (1.6.3)$$

Donde  $\mu_i$  es el potencial químico para el átomo o fragmento  $i^0$ . Esta estimación geométrica es perfectamente extrapolable en el caso de reacciones químicas en las que las especies que conforman reactivos y productos forman complejos químicos en los que se hace necesaria la caracterización de sus propiedades principales.

El Principio de Máxima Dureza (PMH)<sup>8</sup> afirma que un sistema químico evolucionará hacia una configuración de máxima dureza siempre que el potencial externo y el potencial químico electrónico permanezcan constantes. Esto significa que se espera una mayor dureza en moléculas con configuraciones estables que en aquellas en que las configuraciones son inestables. En otras palabras, en una reacción química, los reactivos y los productos esperan ser más duros que los estados de transición. Sin embargo, a pesar de que las condiciones para la aplicación del PMH son muy restrictivas, puede aplicarse como una guía de criterio en el análisis de la reactividad.

Diferenciando la expresión de Sanderson (1.6.3) con respecto a  $n$ , emerge una expresión para la dureza química en un sistema compuesto por dichos  $n$  fragmentos:<sup>9,10</sup>

$$\eta_n^0 = \frac{\mu_n^0}{n} \sum_{i=1}^n \frac{\eta_i}{\mu_i} \quad (1.6.4)$$

Donde  $\eta_i$  es la dureza para un fragmento  $i^o$ .

### 1.6.1.3. Determinación numérica del potencial químico y de la dureza molecular

Usando la aproximación de diferencias finitas de primer orden y, por extensión a la metodología HF, el Teorema de Koopmans, las ecuaciones (1.6.1) y (1.6.2) pueden expresarse de la siguiente manera:

$$\mu \approx -\left(\frac{IP + EA}{2}\right) \approx \frac{\varepsilon_{LUMO} + \varepsilon_{HOMO}}{2} \quad (1.6.5)$$

$$\eta \approx -(IP - EA) \approx \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} \quad (1.6.6)$$

Donde  $IP$  es el potencial de ionización,  $EA$  es la afinidad electrónica y  $\varepsilon_{HOMO}$  y  $\varepsilon_{LUMO}$  las energías de los orbitales HOMO y LUMO, respectivamente. Ignorando los efectos de correlación electrónica, la estimación de  $\mu$  y  $\eta$  por este procedimiento puede involucrar errores surgidos de la inadecuación en la diferenciación finita de primer orden o de la aplicación misma del Teorema de Koopmans, sin embargo, estas operaciones suelen conducir a resultados aceptables cualitativa y cuantitativamente. Resultados similares se obtienen si se llevan o no a cabo las aproximaciones de  $IP$  y  $EA$  con las energías de los orbitales frontera, pues ambas propiedades y energías poseen la misma tendencia.<sup>11-13</sup>

#### 1.6.1.4. El índice de electrofilia

El índice de electrofilia,  $\omega$ , indica cuánta transferencia parcial de electrones contribuye a la minimización de la energía total por un máximo del flujo electrónico. Parr *et al.*<sup>14</sup> introdujeron este índice por analogía con el campo eléctrico clásico. Consideraron un ligando electrofílico inmerso en un mar de electrones libres ideales de potencial químico cero. Dicho ligando se saturaría con los electrones hasta el punto que aumentaría su potencial químico llegando a igualarse al potencial químico de dicho mar de electrones:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \approx \frac{(IP + EA)^2}{8(IP - EA)} \approx \frac{(\varepsilon_{LUMO} + \varepsilon_{HOMO})^2}{8(\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO})} \quad (1.6.7)$$

Por otro lado, el máximo flujo electrónico que un electrófilo puede aceptar del mar de electrones viene dado por:

$$\Delta N_{\max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (1.6.8)$$

En un encuentro cercano entre las especies reactantes, propiedades en fase gas, como  $\omega$ , pueden determinar la reactividad.

### 1.6.2. Reactividad local y descriptores selectivos

En el marco del CDFT, se proponen varios descriptores locales de reactividad para el estudio de los sitios de selectividad de una molécula: densidad electrónica, funciones de Fukui, dureza y blandura local o índice local de electrofilia. El uso complementario de estos descriptores mencionados proporciona puntos de vista químicos del patrón de reactividad de las moléculas pero también de los mecanismos de reacción que participan.

Por otro lado, la reactividad local y los descriptores selectivos se obtienen de las derivadas de la energía con respecto al potencial externo, como se muestra en la **Figura 1.6.1**.

#### 1.6.2.1. Densidad electrónica

En el contexto de DFT, la densidad electrónica es definida como:

$$\rho(\vec{r}) = \left( \frac{\delta E}{\delta v(\vec{r})} \right)_N \quad (1.6.9)$$

Donde:

$$\int \rho(\vec{r}) d\vec{r} = N \quad (1.6.10)$$

La densidad electrónica y las propiedades que derivan de ella, como las cargas atómicas o el orden de enlace, son muy útiles para caracterizar la distribución electrónica de un sistema molecular y, al hacerlo, para entender el rol de los átomos en las moléculas. Por ejemplo, las cargas pueden ser muy útiles para caracterizar interacciones iónicas y electrostáticas mientras que los

órdenes de enlace podrían ser más apropiados en el análisis de las interacciones covalentes.

### 1.6.2.2. La función de Fukui

Formalmente, en DFT, la función de Fukui se define como:

$$f(\vec{r}) = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N \partial v(\vec{r})} \right) = \left( \frac{\partial^2 E}{\partial v(\vec{r}) \partial N} \right) \quad (1.6.11)$$

Una importante propiedad de esta función es que integrada a todo el espacio, su valor es la unidad:

$$\int f(\vec{r}) d\vec{r} = 1 \quad (1.6.12)$$

La condición anterior, ecuación (1.6.12), permite usar a la función de Fukui como una función de distribución y ayudará a definir la dureza y blandura local así como el índice local de electrofilia. La función de Fukui puede también expresarse como:

$$f(\vec{r}) = \left( \frac{\delta \mu}{\delta v(\vec{r})} \right) = \left( \frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right) \quad (1.6.13)$$

Una primera aproximación para determinar la función de Fukui conduce a:

$$f^-(\vec{r}) \approx |\varphi^{HOMO}(\vec{r})|^2 = \rho^{HOMO}(\vec{r}) \quad (1.6.14)$$

$$f^+(\vec{r}) \approx |\varphi^{LUMO}(\vec{r})|^2 = \rho^{LUMO}(\vec{r}) \quad (1.6.15)$$

$$f^0(\vec{r}) \approx \frac{f^-(\vec{r}) + f^+(\vec{r})}{2} = \frac{\rho^{HOMO}(\vec{r}) + \rho^{LUMO}(\vec{r})}{2} \quad (1.6.16)$$

Donde  $\phi^{HOMO}(\mathbf{r})$  y  $\phi^{LUMO}(\mathbf{r})$  son los orbitales frontera HOMO y LUMO respectivamente, y  $\rho^{HOMO}(\mathbf{r})$  y  $\rho^{LUMO}(\mathbf{r})$  sus densidades electrónicas. Las ecuaciones anteriores proporcionan una muy buena aproximación de las funciones de Fukui electrofílica,  $f^-(\mathbf{r})$ , nucleofílica,  $f^+(\mathbf{r})$  y radical,  $f^0(\mathbf{r})$ , a través del uso de los orbitales frontera.

A pesar de que no es viable una expresión analítica para la función de Fukui, la segunda igualdad de la ecuación (1.6.12) es muy útil para establecer su esquema de cálculo, proporcionándonos las bases para la aplicación de la aproximación de diferencias finitas que produce las siguientes fórmulas de trabajo:

$$f^-(\vec{r}) = \rho_N(\vec{r}) - \rho_{N-1}(\vec{r}) \quad (1.6.17)$$

$$f^+(\vec{r}) = \rho_{N+1}(\vec{r}) - \rho_N(\vec{r}) \quad (1.6.18)$$

$$f^0(\vec{r}) \approx \frac{f^-(\vec{r}) + f^+(\vec{r})}{2} = \frac{\rho_{N+1}(\vec{r}) - \rho_{N-1}(\vec{r})}{2} \quad (1.6.19)$$

Donde  $\rho_N(\mathbf{r})$  es la densidad electrónica para la especie  $N$ -electrónica. Alternativamente, y con el fin de obtener expresiones más simples, P. Senet<sup>15</sup> demostró que la derivada del potencial químico con respecto al potencial de KS es simple de calcular y es el término principal de una expresión exacta para la función de Fukui. Así, un método ampliamente usado para obtener información interesante y manejable de las funciones de Fukui es obtener los llamados índices atómicos condensados:

$$f_k = \int_{\Omega_k} f(\vec{r}) d\vec{r} \quad (1.6.20)$$

Donde  $\Omega_k$  es el dominio de integración que define al átomo  $k$  en la molécula. En este contexto, el uso de las ecuaciones (1.6.17) y (1.6.18) conduce a:



$$f_k^- = \int_{\Omega_k} [\rho_N(\vec{r}) - \rho_{N-1}(\vec{r})] d\vec{r} \quad (1.6.21)$$

$$f_k^+ = \int_{\Omega_k} [\rho_{N+1}(\vec{r}) - \rho_N(\vec{r})] d\vec{r} \quad (1.6.22)$$

Asumiendo por otro lado de una buena metodología para llevar a cabo la integración del espacio atómico en su dominio  $\Omega_k$  y teniendo especial cuidado en la partición de dicho espacio de integración, el enfoque realizado de las diferencias finitas a las funciones de Fukui conduce finalmente a:

$$f_k^- = p_k(N) - p_k(N-1) \quad (1.6.23)$$

$$f_k^+ = p_k(N+1) - p_k(N) \quad (1.6.24)$$

$$f_k^0 = \frac{f_k^- + f_k^+}{2} = \frac{p_k(N+1) - p_k(N-1)}{2} \quad (1.6.25)$$

Nótese que  $p_k$  representa a la población electrónica asociada a un átomo  $k$  en la especie  $N$ -electrónica. Como la carga atómica efectiva sobre este átomo es  $q_k = Z - p_k$ , las funciones de Fukui también pueden expresarse en función de éstas:

$$f_k^- = q_k(N-1) - q_k(N) \quad (1.6.26)$$

$$f_k^+ = q_k(N) - q_k(N+1) \quad (1.6.27)$$

$$f_k^0 = \frac{f_k^- + f_k^+}{2} = \frac{q_k(N-1) - q_k(N+1)}{2} \quad (1.6.28)$$

Estas expresiones han sido ampliamente usadas y existe una vasta literatura en la que se discute sus beneficios y desventajas.

### 1.6.2.3. Dureza y blandura local

La ecuación (1.6.2) nos mostraba la relación existente entre la dureza y la blandura molecular. Por otro lado, es posible calcular estas propiedades a nivel local a través de la aplicación de los conceptos desarrollados para la función de Fukui. Así, puede hablarse de la blandura global,  $S$ , como la integración de las blanduras locales,  $s(r)$ :

$$S = \int s(\vec{r}) d\vec{r} \quad (1.6.29)$$

Ya que en virtud a (1.6.12):

$$s(\vec{r}) = f(\vec{r})S \rightarrow \int s(\vec{r}) d\vec{r} = \int f(\vec{r})S d\vec{r} = S \int f(\vec{r}) d\vec{r} = S \quad (1.6.30)$$

En forma condensada, la blandura local sobre un átomo  $k$ ,  $s_k$ , puede expresarse como:

$$s_k = \int_{\Omega_k} s(\vec{r}) d\vec{r} = \int_{\Omega_k} f(\vec{r})S d\vec{r} = f_k S \quad (1.6.31)$$

Y de la misma forma para la dureza local:

$$\eta_k = \int_{\Omega_k} \eta(\vec{r}) d\vec{r} = \int_{\Omega_k} f(\vec{r})\eta d\vec{r} = f_k \eta \quad (1.6.32)$$

Utilizándose la función de Fukui electrofílica, nucleofílica o radical en base a la naturaleza del sistema de estudio.<sup>16</sup>

### 1.6.2.4. Índice de electrofilia local

Una versión local del índice de electrofilia global puede obtenerse a través del uso de las propiedades de la función de Fukui y de la blandura:<sup>17</sup>

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} = \frac{\mu^2}{2} S = \frac{\mu^2}{2} \int s(\vec{r}) d\vec{r} \rightarrow \omega(\vec{r}) = \frac{\mu^2}{2} s(\vec{r}) \quad (1.6.33)$$

En términos de la función de Fukui:

$$\omega(\vec{r}) = \frac{\mu^2}{2} f(\vec{r}) S = f(\vec{r}) \omega \quad (1.6.34)$$

Y finalmente, la expresión condensada:

$$\omega_k = f_k^+ \omega \quad (1.6.35)$$

Nótese que la función de Fukui utilizada es la función nucleofílica,  $f_k^+$ , lo que tiene su base en que un centro atómico expresará su máxima electrofilia frente al ataque de un agente nucleófilo.<sup>18</sup>

### 1.6.3. Flujo electrónico de reacción

En el marco de TST Convencional e IRC, el flujo electrónico de reacción (REF) es el cambio que experimenta el potencial químico a lo largo de la coordenada de reacción,  $\xi$ :

$$J(\xi) = -\frac{d\mu}{d\xi} \quad (1.6.36)$$

La interpretación de esta cantidad nace de su analogía con la Termodinámica Clásica. Así, a lo largo de una reacción química, valores

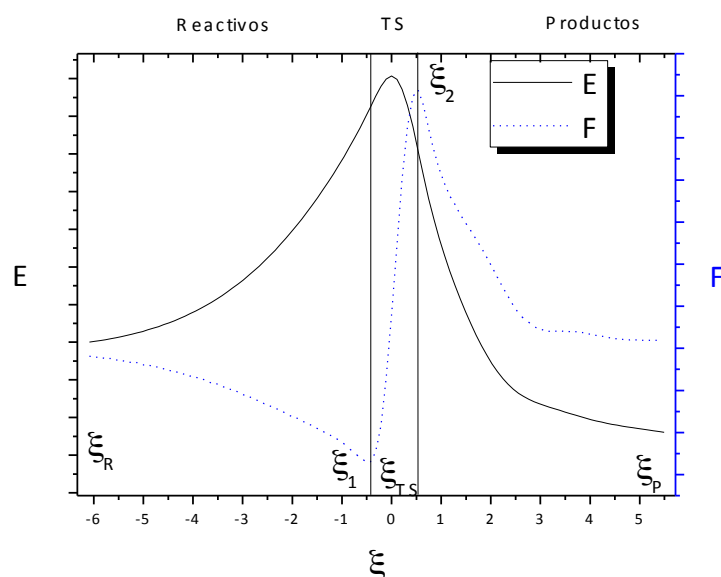
positivos del REF deben estar asociados a ordenamientos espontáneos de la densidad electrónica impulsados por los procesos de fortalecimiento o formación de enlaces, mientras que valores negativos del REF indican ordenamientos no espontáneos de la densidad electrónica que son principalmente debidos a procesos de debilitamiento o rotura de enlaces.<sup>19</sup>

#### 1.6.4. Perfil de energía y fuerza de reacción

La fuerza de reacción,  $F$ , se define como la derivada negativa de la energía,  $E$ , con respecto a la coordenada de reacción,  $\xi$ :

$$F(\xi) = -\frac{dE}{d\xi} \quad (1.6.37)$$

**Figura 1.6.2.** Perfil genérico de energía (línea sólida y negra) y de la fuerza de reacción (línea punteada y azul) para una reacción química en una sola etapa. Dos líneas verticales separan las zonas de reactivos (izquierda), TS (centro) y productos (derecha).



En base a TST Convencional, del perfil de energía pueden extraerse tres puntos críticos que representan a los dos mínimos para reactivo y producto, y al

máximo para el TS:  $\xi_R$ ,  $\xi_P$ , y  $\xi_{TS}$ , respectivamente. En el perfil de la fuerza de reacción, aparecen dos nuevos puntos estacionarios: un mínimo,  $\xi_1$ , y un máximo,  $\xi_2$ , tal que,  $\xi_1 < \xi_{TS} < \xi_2$ . De manera que pueden definirse tres zonas principales en el perfil de energía (ver **Figura 1.6.2**):

- a. Zona de reactivos,  $\xi \in [\xi_R, \xi_1)$
- b. Zona del TS,  $\xi \in [\xi_1, \xi_2]$
- c. Zona de productos,  $\xi \in (\xi_2, \xi_{TS}]$

Y a su vez, la energía de activación del proceso,  $E_{ac}$ , puede expresarse como:

$$E_{ac} = W_1 + W_2 \quad (1.6.38)$$

Donde  $W_1$  y  $W_2$  representan a la cantidad de energía de activación para reorganizar al sistema geométrica y electrónicamente, en cada caso.

$$W_1 = -\int_{\xi_R}^{\xi_1} F(\xi) d\xi > 0 \quad (1.6.39)$$

$$W_2 = -\int_{\xi_1}^{\xi_{TS}} F(\xi) d\xi > 0 \quad (1.6.40)$$

Por analogía con  $W_1$  y  $W_2$ , pueden obtenerse valores de  $W_3$  y  $W_4$  para el proceso de relajación, es decir, desde TS a productos.

## Bibliografía

- (1) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, 4, 57.
- (2) Hoffmann, R. *Science* **1981**, 211, 995.
- (3) Parr, R. G.; Yang, W. T. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, USA, 1989.
- (4) Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793.

- (5) Geerlings, P.; De Proft, F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 3028.
- (6) Pearson, R. J. *Chem. Sci.* **2005**, 117, 369.
- (7) Sanderson, R. T. *Science* **1951**, 114, 670.
- (8) Pearson, R. G. *Chemical Hardness*; Wiley-VCH Press: Weinheim, Germany, 1997.
- (9) Gutiérrez-Oliva, S.; Jaque, P.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 8955.
- (10) Sengupta, S.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 4443.
- (11) Chattaraj, P. K.; Nath, S.; Sannigrahi, A. B. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, 212, 223.
- (12) Cárdenas-Jirón, G. I.; Letelier, J. R.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 7864.
- (13) Gutiérrez-Oliva, S.; Letelier, J. R.; Toro-Labbé, A. *Mol. Phys.* **1999**, 96, 61.
- (14) Parr, R. G.; Szentpály, L. v.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1922.
- (15) Senet, P. *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 2516.
- (16) Roy, R. K.; Tajima, N.; Hirao, K. *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 2117.
- (17) Chattaraj, P. K.; Giri, S.; Duley, S. *Chem. Rev.* **2011**, 111, PR43.
- (18) Toro-Labbé, A. *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity*; Elsevier Science: Amsterdam, The Netherlands, 2007.
- (19) Cerón, M.; Echegaray, E.; Gutiérrez-Oliva, S.; Herrera, B.; Toro-Labbé, A. *Sci. China Chem.* **2011**, 54, 1982.

## 1.7. Teoría de Átomos en Moléculas

La Teoría de Átomos en Moléculas (AIM) es una teoría cuántica desarrollada por el físico canadiense Richard Bader<sup>1,2</sup> que supuso un avance muy importante en la resolución de deficiencias conceptuales de la Química Tradicional como son el hecho de que los átomos conserven la mayor parte de sus propiedades una vez componen una molécula, o incluso, el mismo concepto de enlace químico.

El espíritu de la Teoría AIM parte del análisis topológico de la función densidad electrónica, y hoy por hoy conforma una metodología rigurosa y robusta para el esclarecimiento de la estructura molecular tanto desde el punto de vista geométrico como electrónico.

### 1.7.1. La densidad electrónica. Puntos críticos

Como ya hemos comentado en la **sección 1.2**, para un sistema  $N$ -electrónico descrito por una función de onda  $\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N)$ , su producto  $\Psi(x_1, x_2, \dots, x_N)\Psi^*(x_1, x_2, \dots, x_N)dx_1, dx_2, \dots, dx_N$  representa la probabilidad de encontrar al electrón 1 entre  $x_1$  y  $x_1+dx_1$ , al electrón 2 entre  $x_2$  y  $x_2+dx_2$ ... y al electrón  $N$  entre  $x_N$  y  $x_N+dx_N$ . Por otro lado, la probabilidad de encontrar al electrón 1 entre  $x_1$  y  $x_1+dx_1$  independientemente de la posición del resto de los electros viene dada por:

$$\rho(\vec{x}_1)d\vec{x}_1 = Nd\vec{x}_1 \int \Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N)\Psi^*(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_N)d\vec{x}_2 \dots d\vec{x}_N \quad (1.2.2)$$

Donde  $\rho(x_1)$  es la función densidad asociada al electrón 1. Aplicado a un sistema molecular donde  $\Psi$  es su función de onda y  $\tau$  las coordenadas de todos los electrones a excepción de uno de ellos, tenemos que:

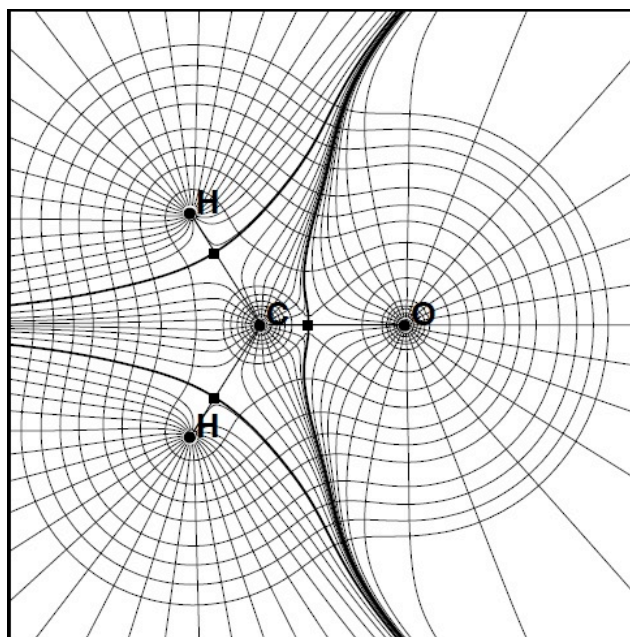
$$\rho(\vec{r}) = \int |\Psi|^2 d\tau \quad (1.7.1)$$

Así, la metodología desarrollada por Bader propone una teoría de estructura molecular desde el análisis de la topología de la función densidad electrónica.

Como la densidad electrónica es una función real y espacial, podemos aplicar sobre ella una serie de operadores matemáticos, como derivaciones de primer y segundo grado. La primera derivada nos conduce a una propiedad fundamental que se conoce como gradiente y define las regiones del espacio que corresponden a uno u otro átomo. Los límites a éstas son las conocidas superficies inter-atómicas.

En la **Figura 1.7.1** se representa el caso de la molécula de formaldehído en el plano XY. Desde los centros atómicos (esferas negras) parten una serie de curvas cuasi-concéntricas que llegan a fundirse con la de los centros vecinos y que representan a la densidad electrónica de naturaleza radial. Las líneas normales a éstas muestran el gradiente, definiendo finalmente en los extremos a otras líneas de grueso mayor y que son las superficies inter-atómicas.

**Figura 1.7.1.** Representación topológica en el plano XY para la molécula de formaldehído.



Llama la atención la presencia de líneas que unen a ciertos centros atómicos. Se trata de los caminos de enlace (BP), o sea, líneas de interacción atómica (AIL)



que a través de dos caminos de gradiente unen dos núcleos y es una evidencia topológica de lo que formalmente conocemos como enlace. Finalmente, es necesario aclarar que los dos caminos de gradiente a los que hacemos referencia son el que va desde cada uno de los puntos señalizados con cuadrados negros hacia uno de los centros y hacia el otro, es decir, puntos críticos (CP), y por su naturaleza, puntos críticos de enlace (BCP).

Los BCPs tienen la interesante propiedad de que se encuentran como puntos de unión y se localizan sobre el BP y sobre las superficies inter-atómicas. En término matemáticos, los CPs son aquellos que cumplen la nulidad del gradiente de la densidad electrónica:

$$\nabla\rho(\vec{r}_{cp})=0 \quad (1.7.2)$$

Pero, ¿cuántos tipos de CP podemos obtener? ¿Existen otros además de los BCPs? ¿Cómo clasificarlos? Para ello, tenemos que acudir a la llamada matriz de Hess o matriz en segundas derivadas:

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2 \rho(\vec{r})}{\partial z^2} \end{pmatrix} \quad (1.7.3)$$

En el proceso de diagonalización de dicha matriz se obtienen tres autovalores reales ( $\lambda$ ), distintos o iguales a cero. En base a éstos podemos definir el rango ( $w$ ) de un CP y su signatura ( $s$ ), es decir, el número de autovalores distintos de cero y el número de valores positivos menos el número de valores negativos, respectivamente.

En la mayor parte de las situaciones, el rango que caracteriza a los CPs correspondientes a geometrías energéticamente estables es 3. En caso contrario,

se trataría de puntos inestables respecto a los cambios producidos en la densidad de carga debido a pequeños desplazamientos de los núcleos. A estos puntos se les denomina de catástrofe,<sup>3</sup> y aparecen cuando se producen cambios en la estructura molecular, como por ejemplo de formación o destrucción de enlaces.

Definiendo el concepto de línea de gradiente<sup>4,5</sup> como las líneas  $r(l)$  que satisfacen la ecuación (1.7.4) y siendo  $l$  un número real:

$$\frac{d\vec{r}(l)}{ds} = \nabla p[\vec{r}(l)] \quad (1.7.4)$$

Las líneas de gradiente se caracterizan por ser perpendiculares a las líneas de densidad constante, proporcionar la forma del campo vectorial asociado al gradiente y al campo escalar de la densidad electrónica y partir siempre desde el infinito o de un CP con algún autovalor positivo para terminar en otro CP con un autovalor negativo.

En las situaciones en que  $w = 3$ , tenemos la siguientes parejas  $(3,s)$ :

- a) Puntos críticos  $(3,-3)$ : los tres autovalores son negativos, y por tanto, son máximos en la densidad de carga en las tres direcciones cartesianas del espacio. Estos CPs se corresponden con las posiciones de los núcleos atómicos, NA, o en los atractores no nucleares, (N)NA. Ante todo esto, los CP  $(3,-3)$  son atractores de campo, esto es, las líneas de gradiente terminan en ellos.
- b) Puntos críticos  $(3,-1)$ : de los tres autovalores distintos de cero, uno es positivo y los otros dos negativos (puntos de silla). Así, en el eje del autovalor positivo tendremos un mínimo del cual parten dos líneas de gradiente y un máximo en las dos direcciones al que llegarán líneas de gradiente formando una superficie. Los CP  $(3,-1)$  generalmente se sitúan en la zona central entre dos núcleos atómicos identificándose como puntos críticos de enlace (BCP). Para

caracterizar su orden de enlace, es necesario acudir al valor de la densidad electrónica en dicho BCP que será mayor al aumentar su orden, o más cómodamente, a la elipticidad,  $e$ , sobre el BCP, donde  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  son los dos autovalores negativos:

$$e = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1 \quad (1.7.5)$$

Teniendo dos posibilidades, que  $\lambda_1 = \lambda_2 \rightarrow e = 0$ , de manera que la distribución de carga será simétrica en las dos direcciones perpendiculares al enlace, siendo el caso de enlaces de naturaleza simple o triple; o que  $\lambda_1 \neq \lambda_2$  ( $\lambda_1 > \lambda_2$ )  $\rightarrow e > 0$ , con una de las direcciones perpendiculares al enlace con mayor densidad de carga que la otra y estando ante el caso de un enlace de naturaleza doble. En la **Figura 1.7.1**, los CPs que encontramos sobre los BPs son todos de tipo (3,-1).

- c) Puntos críticos (3,1): son al igual que los CP (3,-1), puntos de silla, pero ahora con dos autovalores positivos y el otro negativo. Estos puntos se asocian al concepto de anillo (RCP) al ser un mínimo en las direcciones del plano que éste define y un máximo en la dirección perpendicular al mismo.
- d) Puntos críticos (3,3): al ser los tres autovalores positivos, nos situamos en un mínimo en las tres direcciones del espacio. De éste sólo parten las líneas de gradiente, siendo el punto de unión entre dos o más anillo de átomos enlazados y que conforman una caja (CCP).

En sistemas con un número finito de núcleos, todos sus CPs deben cumplir la Regla de Poincaré-Hopf:

$$n - b + r - c = 1 \quad (1.7.6)$$

Siendo  $n$  el número de NA o de (N)NA,  $b$  el de BCPs,  $r$  el de RCPs y  $c$  el de CCPs.

### 1.7.2. Naturaleza del enlace químico. Análisis de la Laplaciana

En moléculas orgánicas podemos encontrar tres tipos de enlaces: covalentes, iónicos e interacciones débiles. Si bien gracias al gradiente (primera derivada de la densidad electrónica) podemos localizarlos, y de sus autovalores, clasificarlos, es a través de los valores de la densidad electrónica y de su Laplaciana,  $\nabla^2\rho$  (segunda derivada), como podemos conocer su naturaleza:

- a) Enlaces iónicos: poseen altos valores de  $\rho$  y  $\nabla^2\rho > 0$ .
- b) Enlaces covalentes: poseen altos valores de  $\rho$  y  $\nabla^2\rho < 0$ .
- c) Interacciones débiles: poseen bajos valores de  $\rho$  y  $\nabla^2\rho > 0$ .

### Bibliografía

- 
- (1) Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*; Clarendon Press: Oxford, UK, 1990.
  - (2) Popelier, P. L. A. *Atoms In Molecules. An introduction*; Prentice Hall: Harlow, UK, 2000.
  - (3) Bader, R. F. W.; Nguyen-Dang, T. T.; Tal, Y. *J. Chem. Phys.* **1979**, 70, 4316.
  - (4) Runtz, G. R.; Bader, R. F. W.; Messer, R. R. *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 3040.
  - (5) Collard, K.; Hall, G. G. *Int. J. Quantum Chem.* **1977**, 12, 623.

## 1.8. Orbitales Naturales de Enlace

Los Orbitales Naturales de Enlace (NBO) son orbitales localizados sobre un número limitado de centros (principalmente uno o dos, y ocasionalmente varios más) que describen a los electrones según un modelo de unión molecular basado en el modelo de Lewis,<sup>1</sup> bien en sistemas de capa cerrada o ‘close-shell’ (pares de electrones) como en sistemas de capa abierta u ‘open-shell’ (electrones individuales). Así, NBO conforma un ‘set’ de orbitales ortonormales localizados y de máxima ocupación cuyo conjunto de  $N/2$  orbitales en sistemas de capa cerrada (o  $N$  en sistemas de capa abierta) proporciona la descripción electrónica de Lewis más precisa para la densidad total  $N$ -electrónica.<sup>2,3</sup>

Como es bien conocido, en sistemas de capa cerrada HF o DFT, los Orbitales Naturales (NO), los Orbitales Moleculares (MO) y los Orbitales Moleculares Localizados (LMO) se encuentran doblemente ocupados y en su estado de máxima degeneración, por lo tanto, son equivalentes entre sí y no experimentan ninguna consecuencia física con respecto a la aplicación de transformaciones unitarias arbitrarias.<sup>4,5</sup> Por el contrario, las ocupaciones NBO son generalmente no degeneradas y sus variaciones en ocupación reflejan importantes correcciones físicas a la idealizada estructura de Lewis como la deslocalización por resonancia. Salvo degeneraciones accidentales inusuales, cada NBO está únicamente determinado por las propiedades de su orbital propio definitorio. Ante esto, NBO se muestra insensible con respecto a las variaciones del método o del conjunto de bases que describen al sistema, es decir, existe una asociación única para cada NBO con la función de onda límite, independientemente de la estrategia de aproximación.<sup>6</sup>

Los NBO están compuestos por Orbitales Naturales Híbridos (NHO),  $h_A$ , y éstos a su vez son combinaciones lineales optimizadas de Orbitales Naturales Atómicos (NAO),  $\Theta_k$ , sobre un centro dado,  $A$ :

$$h_A = \sum_k a_k \Theta_k^{(A)} \quad (1.8.1)$$

Al igual que NAO, NHO forma un conjunto ortonormal completo que se extiende por el espacio de manera completa. Los orbitales NBO de 'core' tienen, por lo general, un carácter NAO casi puro. Por otro lado, el par solitario o 'lone pair' a un centro (no enlazantes),  $n_A$ , está compuesto por un NHO:

$$n_A = h_A \quad (1.8.2)$$

Los llamados enlaces (dos centros, A y B),  $\Omega_{AB}$ , son, desde la perspectiva NBO, combinaciones lineales normalizadas de dos NHO,  $h_A$  y  $h_B$ , encontrado correspondencia con la formulación del enlace orbital clásico de Mulliken y Lennard-Jones:

$$\Omega_{AB} = a_A h_A + a_B h_B \quad (1.8.3)$$

Donde los coeficientes de polarización,  $a_A$  y  $a_B$ , satisfacen que:

$$a_A^2 + a_B^2 = 1 \quad (1.8.4)$$

En función de los valores de estos coeficientes, un enlace NBO puede variar entre los límites de naturaleza covalente ( $a_A = a_B$ ) e iónica ( $a_A \gg a_B$ ). Sin embargo, no existe una clara distinción entre un enlace a dos centros  $\Omega_{AB}$  de alta polaridad (iónico) y un par solitario a un centro ( $a_A = 1, a_B = 0$ ). Para ello, NBO diferencia este límite cuando el 95% o más de la densidad de electrones pertenece a un solo centro.

$$a_A^2 \geq 0.95 \rightarrow n_A \quad (1.8.5)$$

$$a_A^2 < 0.95 \rightarrow \Omega_{AB} \quad (1.8.6)$$

Cuando los NHO a dos centros presentan un elemento nodal, se obtiene el orbital NBO de anti-enlace:

$$\Omega_{AB}^* = a_A h_A - a_B h_B \quad (1.8.7)$$

Finalmente, la evaluación de la energía de interacción orbitalica entre dos orbitales de enlace y anti-enlace  $i \rightarrow j^*$ ,  $E^{(2)}$ , se computa según la ecuación (1.8.8):

$$E_{ij}^{(2)} = -q_i \frac{|F_{ij}|^2}{\epsilon_j^{(NL)} - \epsilon_i^{(L)}} \quad (1.8.8)$$

Donde  $q_i$  es la ocupación del orbital dador ( $q_i \sim 2$ ),  $F_{ij}$  es la matriz de solapamiento orbitalica, y  $\epsilon_i$  y  $\epsilon_j$  son las energías asociadas a los orbitales NBO  $i$  y  $j^*$ , respectivamente.  $E^{(2)}$  es también conocida como energía NBO perturbativa de segundo orden, sin que el término “perturbativa” tenga relación alguna con el elemento de corrección de segundo orden a la energía MP2.

## Bibliografía

- (1) Lewis, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, 38, 762.
- (2) Weinhold, F.; Landis, C. R. *Valency and Bonding. A Natural Bond Orbital Donor- Acceptor Perspective*; Cambridge Press: Cambridge, UK, 2005.
- (3) Weinhold, F.; Landis, C. R. *Discovering Chemistry With Natural Bond Orbitals*; John Wiley & Sons: Hoboken, USA, 2012.
- (4) Fock, V. *Phys.* **1930**, 61, 126.
- (5) Parr, R. G.; Yang, W. T. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, USA, 1989.
- (6) Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2012**, 2, 1.









# CAPÍTULO 2:

# PREÁMBULO



## 2.1. Carbohidratos

Los carbohidratos, azúcares, glúcidos o sacáridos, son biomoléculas compuestas principalmente por carbono, oxígeno e hidrógeno, aunque también existen derivados donde parte o la totalidad de los átomos de oxígeno son sustituidos por azufre (tioazúcares) o selenio (selenoazúcares).<sup>1</sup> La importancia de los carbohidratos como moléculas orgánicas fundamentales reside en varios aspectos. En primer lugar, son los compuestos más abundantes en masa de la Tierra, presentando múltiples funciones, como de reserva energética, elementos de construcción molecular (*'building blocks'*) o dianas de reconocimiento viral.<sup>2</sup> Por otro lado, los oligosacáridos tienen importantes aplicaciones médicas por su uso en tratamientos víricos (Tamiflu®, heparina y diferentes tipos de vacunas).<sup>3</sup>

La composición química de un monosacárido obedece a la fórmula  $C_nH_{2n}O_n$ , para  $n \geq 3$  (gliceraldehído), aunque muchos expertos consideran al glicolaldehído<sup>4</sup> ( $n = 2$ ) como un sacárido formal. En base al número de carbonos de su esqueleto, los azúcares se clasifican en diosa ( $n = 2$ ), triosas ( $n = 3$ ), tetrasas ( $n = 4$ ), pentosas ( $n = 5$ ), etcétera.<sup>1</sup> Asimismo, existen derivados reducidos, conocidos como desoxi-azúcares, cuya composición química dista de la precedente por la eliminación de un átomo de oxígeno de naturaleza hidroxílica:  $C_nH_{2n}O_{n-1}$ .

Los monosacáridos pueden encontrarse, principalmente, en dos formas: aldosas y cetosas. Las aldosas constan de un esqueleto carbonado sobre el que se enlaza un grupo aldehído, CHO, y varios grupos hidroxilo, OH, mientras que las cetosas presentan un grupo cetona, CO, en lugar del grupo aldehído. Las cetosas son azúcares reductores.

La presente tesis ilustra investigaciones en tres procesos fundamentales en carbohidratos: pseudorrotación,<sup>5-7</sup> mutarrotación<sup>8-10</sup> y glicosilación.<sup>11</sup>

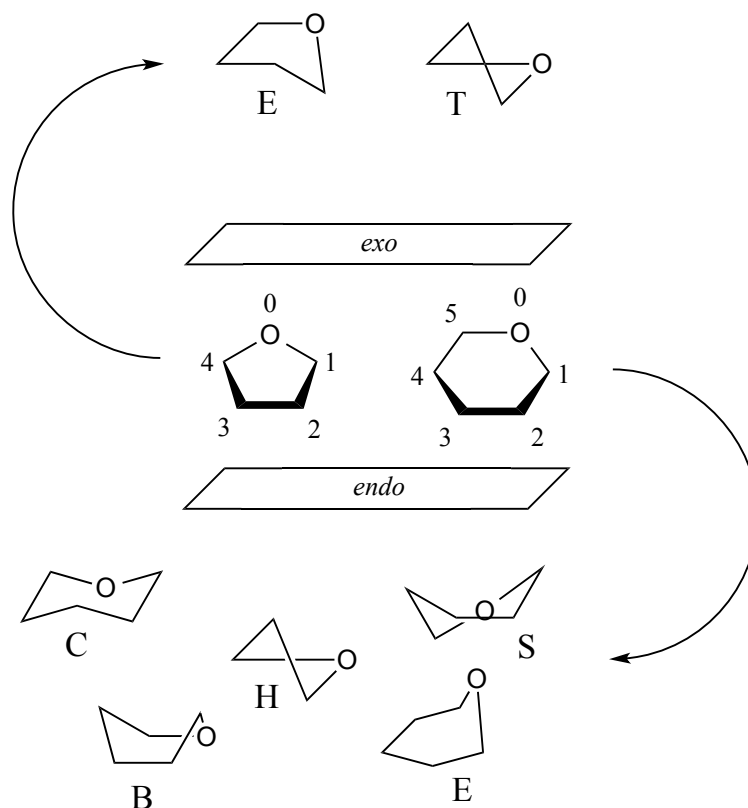
### 2.1.1. Conformación de anillo. Pseudorrotación. Análisis conformacional

Los carbohidratos para  $n \geq 4$  pueden existir en dos formas: lineal (también abierta o acíclica) y/o cerrada (o cíclica). En el caso de la diosa, glicolaldehído, y triosa, L- y D-gliceraldehído, la ciclación es posible aunque conduce a estructuras inestables con altísima tensión angular.<sup>12,13</sup> La reacción que conecta ambas formas se conoce como de formación de hemiacetales,<sup>8-10,14</sup> en este caso, por la vía intramolecular.

Los anillos de cinco miembros o furanosas presentan, a excepción de la conformación plana, un total de 20 estructuras límite, de las cuales, 10 son de tipo '*envelope*' (sobre, E) y 10 de tipo '*twist*' (torcida, T). Mismamente, para anillos de seis miembros o piranosas, el número es de 38 estructuras límite: 2 de tipo '*chair*' (silla, C), 12 de tipo '*half-chair*' (semi-silla, H), 6 de tipo '*skew*' (oblicua, S), 6 de tipo '*boat*' (bote, B) y 12 de tipo '*envelope*'.

Los átomos componentes en las estructuras de anillo furanosa y piranosa se numeran en base a las recomendaciones de la IUPAC.<sup>15</sup> Así, apuntando el heteroátomo de oxígeno del ciclo hacia la parte de atrás del plano, y siguiendo la rotación en sentido horario, tenemos que los índices van desde O0 a C4 en la furanosa y desde O0 a C5 en la piranosa. El carbono C1 es el conocido como carbono anomérico. Las caras superior e inferior reciben el nombre de *exo* y *endo*, respectivamente (ver **Figura 2.1**). Cuando un vértice del anillo apunta sobre la cara *exo*, se indica como subíndice a la derecha de la conformación, por ejemplo, E<sub>2</sub> (conformación de anillo '*envelope*', C2-*exo*), y cuando apunta sobre la cara *endo*, se indica como superíndice a la izquierda de la conformación, por ejemplo, <sup>4</sup>E (conformación de anillo '*envelope*', C4-*endo*). Existen casos en que dos átomos del anillo apuntan a diferentes caras, como por ejemplo <sup>4</sup>T<sub>0</sub> o <sup>1</sup>C<sub>4</sub>, es decir, '*twist*' C4-*endo* O0-*exo* y '*chair*' C1-*endo* C4-*exo*, respectivamente.

**Figura 2.1.** Conformación de anillo en furanosas y piranosas y reglas de la IUPAC de indexación de los átomos del ciclo.



De esa manera, para una furanosa tenemos las siguientes posibilidades:

- 'Envelope' (10):  $^1E$ ,  $^2E$ ,  $^3E$ ,  $^4E$ ,  $^0E$ ,  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_4$  y  $E_0$ .
- 'Twist' (10):  $^1T_0$ ,  $^1T_2$ ,  $^3T_2$ ,  $^3T_4$ ,  $^0T_4$ ,  $^0T_1$ ,  $^2T_1$ ,  $^2T_3$ ,  $^4T_3$  y  $^4T_0$

Y para una piranosa:

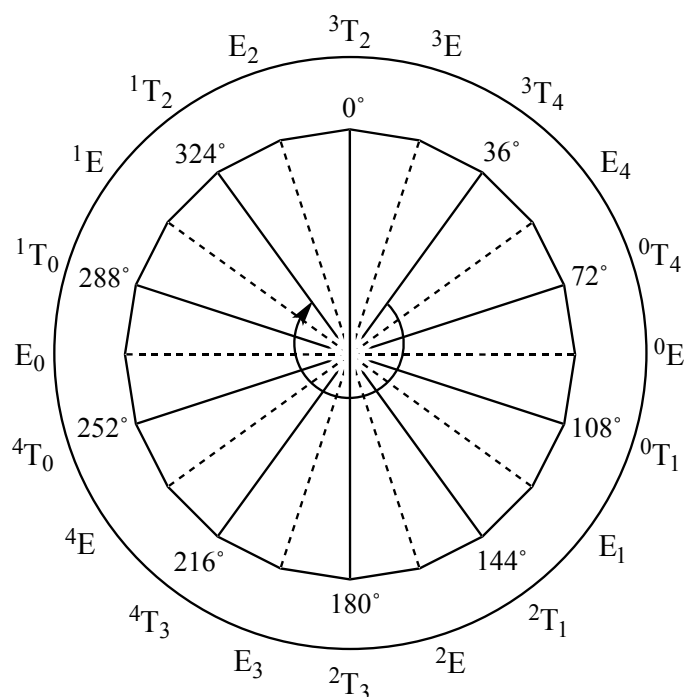
- 'Chair' (2):  $^1C_4$  y  $^4C_1$ .
- 'Half-chair' (12):  $^1H_0$ ,  $^0H_1$ ,  $^2H_1$ ,  $^1H_2$ ,  $^3H_2$ ,  $^2H_3$ ,  $^4H_3$ ,  $^3H_4$ ,  $^5H_4$ ,  $^4H_5$ ,  $^0H_5$  y  $^5H_0$ .
- 'Skew' (6):  $^1S_3$ ,  $^3S_1$ ,  $^1S_5$ ,  $^5S_1$ ,  $^0S_2$  y  $^2S_0$ ,
- 'Boat' (6):  $^{14}B$ ,  $B_{14}$ ,  $^{25}B$ ,  $B_{25}$ ,  $^{30}B$  y  $B_{30}$ .
- 'Envelope' (12):  $^1E$ ,  $^2E$ ,  $^3E$ ,  $^4E$ ,  $^5E$ ,  $^0E$ ,  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$ ,  $E_4$ ,  $E_5$  y  $E_0$ .

La determinación geométrica de la conformación de anillo a través de las coordenadas de posición de sus átomos componentes se puede realizar por múltiples procedimientos. En 1972, Altona y Sundaralingam<sup>16,17</sup> aportaron una primera metodología aplicada al estudio de nucleósidos y nucleótidos, en donde el parámetro  $P$  de pseudorrotación venía definido en función de los ángulos diedros,  $\theta_m$ :

$$\tan P = \frac{\theta_3 + \theta_0 - \theta_2 - \theta_4}{2\theta_1 \left[ \sin\left(\frac{\pi}{5}\right) + \sin\left(\frac{2\pi}{5}\right) \right]} \quad (2.1.1)$$

Obtenido  $P$ , existe una relación directa entre su valor y la conformación de anillo, tal que  $0^\circ$  ( $= 360^\circ$ ) corresponde a una conformación pura  ${}^3T_2$ ,  $18^\circ$  a una pura  ${}^3E$ ,  $36^\circ$  a una pura  ${}^3T_4$ , etcétera, hasta  $342^\circ$  que corresponde a la conformación pura  $E_2$ . Con estos valores, puede construirse una circunferencia conocida como rueda de Altona-Sundaralingam (ver **Figura 2.2**).

**Figura 2.2.** Rueda de Altona-Sundaralingam.<sup>16,17</sup>





Posteriormente, en 1975, Cremer y Pople<sup>18</sup> desarrollaron una segunda metodología más precisa a través de la definición de un plano principal único (plano medio que minimiza las componentes en OZ de las coordenadas) y que tiene en cuenta de manera intrínseca a las deformaciones de anillo (diferentes longitudes de enlace y diferentes ángulos geométricos). Así, se definen las siguientes variables:

- a)  $\phi$  y  $Q$ :  $\phi$  indica la conformación de anillo en furanosas al sobreponer el valor sobre la rueda de Altona-Sundaralingam.  $\phi \in [0^\circ, 360^\circ]$ .
- b)  $\phi$ ,  $\theta$  y  $Q$ :  $\phi$  y  $\theta$  indican la conformación de anillo en piranosas al sobreponer el valor sobre la esfera de Cremer-Pople.  $\phi \in [0^\circ, 360^\circ]$  y  $\theta \in [0^\circ, 180^\circ]$ .

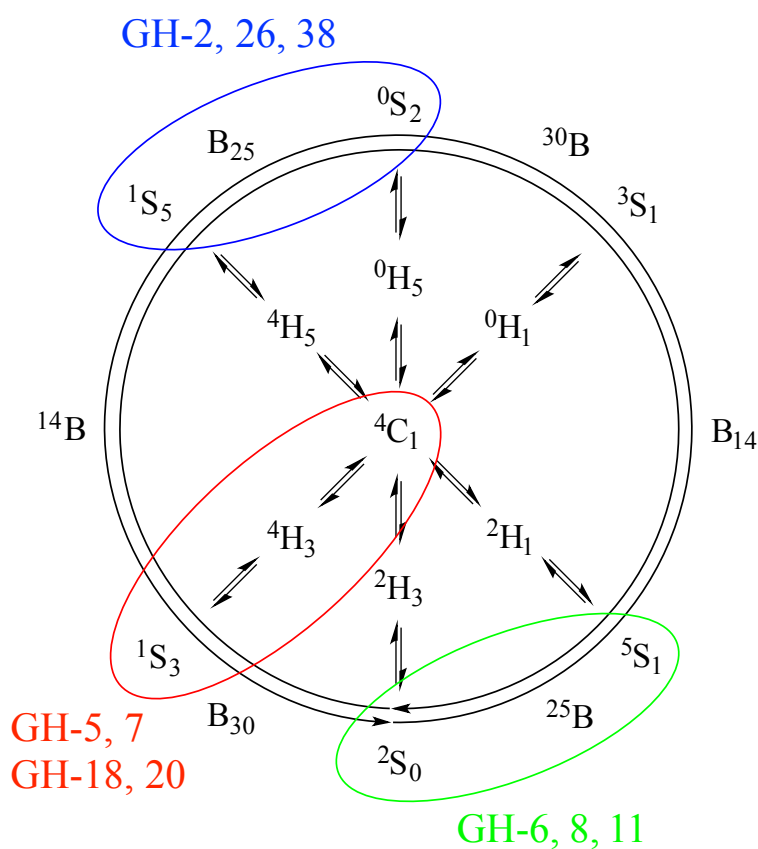
En el caso de las furanosas,  $P$  tiene un desfase de  $54^\circ$  con respecto al valor de  $\phi$ .  $Q$  es la amplitud de la deformación, es decir, cuán alejado está el anillo del caso planar ( $Q = 0 \text{ \AA}$ ).

$$P = \phi - 54 \quad (2.1.2)$$

La importancia del conocimiento de la conformación de anillo reside no solamente en un aspecto puramente estructural, sino porque además, los azúcares en su forma cíclica experimentan cambios en virtud a la pseudorrotación. Así, la pseudorrotación de anillos de carbohidratos se define como el proceso por el cual un azúcar cambia su conformación de anillo a lo largo de un proceso químico interno, esto es, sin rotura de enlaces. Se sabe que estos cambios no se realizan de manera brusca, es decir, una furanosa no pasa de una conformación  ${}^0E$  a  $E_0$  a través de un TS plano, sino que va experimentando pequeños cambios a través de rutas de pseudorrotación sobre la rueda de Altona-Sundaralingam (o de la esfera de Cremer-Pople en las piranosas) cuyas barreras de energía son menores. Esta cuestión es de vital importancia en otros procesos fundamentales de los carbohidratos como por

ejemplo, la glicosilación,<sup>19,20</sup> a través de los llamados itinerarios sobre el diagrama de Stoddart (ver **Figura 2.3**).<sup>21,22</sup> Por ejemplo, en la  $\alpha$ -manosidasa II (GMII), una enzima miembro de la familia 38 de las glicosil-hidrolasas, el itinerario de pseudorrotación sigue la secuencia  ${}^0S_2/B_{25} \rightarrow B_{25} [TS] \rightarrow {}^1S_5$ .<sup>20</sup>

**Figura 2.3.** Diagrama de Stoddart. En azul, rojo y verde, los itinerarios de pseudorrotación para diferentes glicosil-hidrolasas en reacciones enzimáticas de glicosilación.

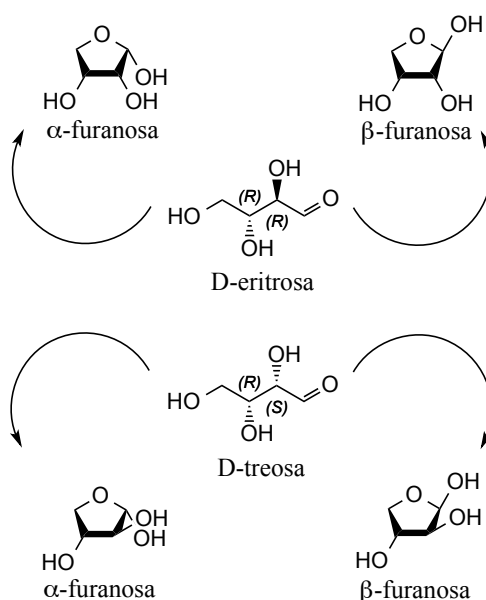


En los últimos años, el estudio teórico DFT y *ab initio* de la flexibilidad conformacional de numerosos carbohidratos ha sido objeto de un creciente interés suscitado por una revisión y renovación de su química y bioquímica. En este sentido, glucosa,<sup>23-31</sup> fructosa,<sup>32</sup> alopiranosa,<sup>33</sup> galactopiranosa,<sup>34</sup> manopiranosa,<sup>35</sup> idopiranosa,<sup>36</sup> fructofuranosa,<sup>37</sup> gliceraldehído<sup>38</sup> o las formas abiertas de eritrosa y treosa,<sup>39</sup> son algunos de los múltiples ejemplos que se pueden ofrecer. Sin embargo, a pesar de este gran interés mostrado, la literatura sobre tetrasas es mucho más limitada que la de pentosas. En algunos casos, se

ha tenido en cuenta el efecto disolvente a través de la inclusión de moléculas explícitas del mismo.<sup>28,35,40-42</sup>

La importancia del estudio teórico en fase gas de los carbohidratos reside en las recientes detecciones de ‘*building blocks*’ prebióticos de alta relevancia biológica y astroquímica,<sup>43,44</sup> ya que estos elementos estructurales se ven involucrados en la construcción de moléculas más complejas para la emergencia de la vida. Por ejemplo, los azúcares más pequeños compuestos por dos<sup>45,46</sup> y tres<sup>4,46-49</sup> átomos en su esqueleto carbonado han sido encontrados en el espacio interestelar (nube interestelar SgrB2) en el meteorito de Murchison. En los últimos años, se ha experimentado un interés creciente por el estudio experimental de carbohidratos en fase gas.<sup>32,50-53</sup> Por otro lado, el estudio teórico de carbohidratos en disolución acuosa, también goza de alta importancia, debido a que compuestos derivados de azúcares, como son por ejemplo los ácidos nucleicos (D-ribosa y 2-desoxi-D-ribosa en las configuraciones nativas del RNA y DNA),<sup>54</sup> se encuentran en el cuerpo humano rodeados de agua.

**Figura 2.4.** Estructuras (lineal y  $\alpha$ - y  $\beta$ -furanosa) de D-eritrosa y D-treosa.



Con respecto a este primer punto, en la presente tesis se ha llevado a cabo un estudio conformacional completo de los aldazúcares D-eritrosa y D-treosa

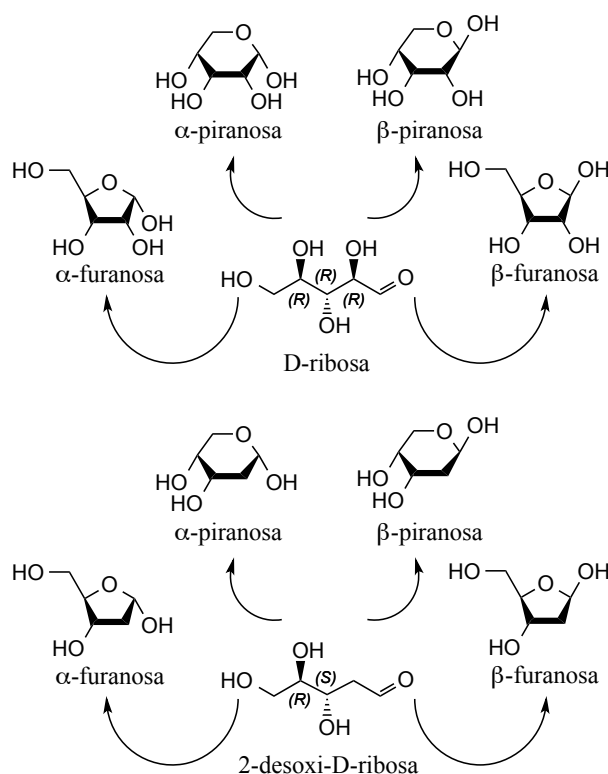
(aldotetrosas) en fase gas<sup>5</sup> y D-ribosa y 2-desoxi-D-ribosa (aldopentosas) en fase gas<sup>6</sup> y condensada<sup>7</sup> (disolución acuosa).

En lo referente a las aldotetrosas D-eritrosa y D-treosa ( $C_4H_8O_4$ ), éstas se diferencian entre sí tan sólo en la configuración absoluta sobre el C2, (*R*) y (*S*), respectivamente. Como puede verse en la **Figura 2.4**, D-eritrosa y D-treosa pueden existir en tres formas diferentes: lineal (*open*),  $\alpha$ -furanosa ( $\alpha f$ ) y  $\beta$ -furanosa ( $\beta f$ ), donde  $\alpha$ - (cara *exo*) y  $\beta$ - (cara *endo*) hacen referencia a la configuración del carbono anomérico como consecuencia de la ciclación de hemiacetal interna. Experimentos llevados a cabo por Risley *et al.*<sup>55</sup> y Serianni *et al.*<sup>56</sup> muestran que en disolución acuosa, existe una mezcla de ambos diastereoisómeros  $\alpha$ - y  $\beta$ - en equilibrio, 51( $\alpha f$ ):38( $\beta f$ ), con el 11% restante debido a la forma abierta hidratada. La D-eritrosa en fase gas ha sido estudiada recientemente por el equipo de José Luis Alonso,<sup>53</sup> complementando sus resultados experimentales con cálculos teóricos MP2 basados en nuestros resultados a nivel DFT.<sup>5</sup>

En la D-ribosa ( $C_5H_{10}O_5$ ), al igual que en su derivado reducido 2-desoxi-D-ribosa ( $C_5H_{10}O_4$ ), encontramos que pueden existir cinco formas: lineal (*open*),  $\alpha$ -furanosa ( $\alpha f$ ),  $\beta$ -furanosa ( $\beta f$ ),  $\alpha$ -piranosa ( $\alpha p$ ) y  $\beta$ -piranosa ( $\beta p$ ) (ver **Figura 2.5**). La literatura para D-ribosa es amplia, con diferentes estudios tanto en estado sólido, como en disolución acuosa o en fase gas. Así, en 2010, Šišak *et al.*<sup>57</sup> encontraron ratios  $\beta p:\alpha p$  de 2:1 y 3:1 para muestras de cristal en polvo y monocristal, respectivamente, a través del empleo de técnicas de espectroscopía NMR y de difracción de rayos X. Por otro lado, Mathlouthi *et al.*<sup>58</sup> a través de estudios espectroscópicos IR y RAMAN, concluyeron que en disolución acuosa, el porcentaje de D-ribosa  $p:f$  es de 76:24. Estos datos son complementados por los estudios de Angyal<sup>59</sup> que ofrece porcentajes de 58:13 para los  $\beta$ -anómeros de piranosa y furanosa, respectivamente. Finalmente, Cocinero *et al.*<sup>50</sup> publicaron en 2012 un artículo en el que estudiaron, experimental y teóricamente, a la D-ribosa en fase gas. Sus resultados experimentales mostraron un porcentaje

65.4( $\beta$ p):32.5( $\alpha$ p), y sus resultados teóricos a nivel MP2 ofrecieron porcentajes de 63.8( $\beta$ p):35.8( $\alpha$ p):0.35( $\beta$ f):0.04( $\alpha$ f):0.00(*open*). Por otro lado, existen datos para la 2-desoxi-D-ribosa, aunque la información en la literatura es mucho más limitada que para su derivado oxidado. En este sentido, Lemieux *et al.*<sup>60</sup> ofrecieron porcentajes aproximados de 43( $\beta$ p):42( $\alpha$ p):10( $\beta$ f):5( $\alpha$ f) a 0 °C y 15( $\beta$ p):15( $\alpha$ p):9( $\beta$ f):11( $\alpha$ f) a 90 °C, usando espectroscopía  $^1\text{H}$  NMR y medidas de poder rotatorio en el estudio de mutarrotación en los medios  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{D}_2\text{O}$ . A 0 °C se estima en 0% a la población de forma lineal de 2-desoxi-D-ribosa, mientras que a 90 °C, se estima en 50%. En fase gas, destaca el trabajo reciente de Cocinero *et al.*<sup>52</sup> en el que se determinan seis formas estables de piranosa. A estos estudios, se le complementan otros tantos, especialmente de tipo espectroscópico.<sup>61-67</sup>

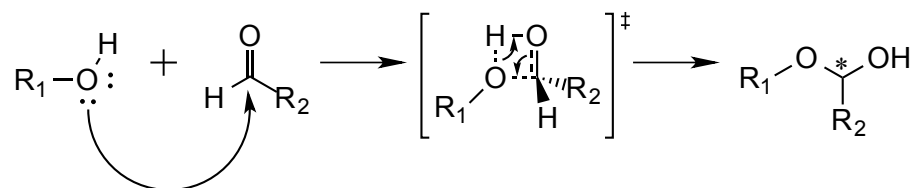
**Figura 2.5.** Estructuras (lineal,  $\alpha$ - y  $\beta$ -furanosa y  $\alpha$ - y  $\beta$ -piranosa) de D-ribosa y 2-desoxi-D-ribosa.



### 2.1.2. Reacción de formación de hemiacetales. Mutarrotación

Desde un punto de vista mecanístico, la reacción de formación de hemiacetales se caracteriza por poseer dos modificaciones químicas que ocurren de manera simultánea: por un lado, el átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo actúa como nucleófilo atacando al carbono carbonílico de un aldehído para formar un nuevo enlace covalente C-O, y por otro, el átomo de hidrógeno de dicho grupo hidroxilo es transferido al átomo de oxígeno carbonílico, bien directamente, bien utilizando mediadores de transferencia, para transformarlo en otro nuevo grupo hidroxilo. La reacción análoga donde el grupo carbonilo pertenece a una acetona se conoce como de formación de hemicetales.<sup>68</sup>

**Figura 2.6.** Mecanismo general de la reacción de formación de hemiacetales.



En la **Figura 2.6** se representa el mecanismo general de la reacción de formación de hemiacetales cuando un compuesto alcohol y un compuesto aldehído reaccionan de manera aislada a través de un TS con un sitio de reacción de cuatro miembros de alta tensión angular.<sup>13</sup> El asterisco sobre el átomo de carbono en el producto hemiacetal indica la potencialidad de dicho átomo de convertirse en un centro estereogénico. Cuando  $R_1 = H$  (agua) y/o  $R_2 = H$  (formaldehído), dicho carbono no presenta la ganancia de esta propiedad. En el caso de los carbohidratos, donde la reacción de formación de hemiacetales se lleva a cabo por la vía intramolecular, a éste se le conoce como carbono anomérico.

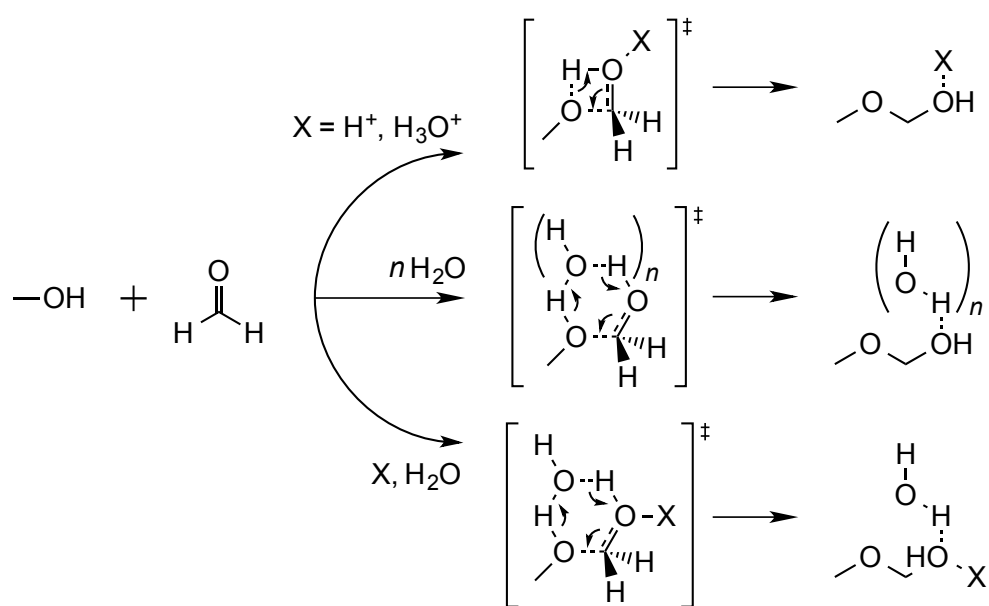
La adición de agentes nucleófilos a átomos de carbono de grupos carbonílicos (hibridación  $sp^2$ ) ha sido ampliamente estudiada en la literatura. En particular, la catálisis de este proceso por vía ácida es una parte esencial de la

Química Orgánica Sintética.<sup>69</sup> En este sentido, Sorensen *et al.*<sup>14</sup> llevaron a cabo un estudio detallado de los mecanismos en los cuales una serie de moléculas con una parte hidroxílica atacaba a otras moléculas con grupos carbonilos en presencia de ácidos de Brønsted. Su principal conclusión fue que los dos procesos involucrados (formación del enlace covalente C-O por ataque nucleofílico y transferencia protónica), son procesos concertados, es decir, ocurren en una sola etapa. Además, establecieron que la base conjugada juega un papel muy importante en el proceso catalítico. En lo referente al proceso de transferencia protónica, los estudios también son cuantiosos debido a su importancia tanto en la reactividad química general como en la de procesos biológicos.<sup>70-73</sup> Los átomos de hidrógeno ácidos ocupan una posición especial como promotores y mediadores en reacciones químicas, especialmente cuando éstas suceden en disolución.<sup>74</sup> Los numerosos casos recogidos pueden clasificarse en base al mecanismo que ocurre. Por ejemplo, transferencias directas de protón pueden encontrarse en los pares de bases guanina-citosina protonadas de la cadena de DNA de Watson-Crick.<sup>75</sup> Encontramos la asistencia con moléculas dadoras de puentes de hidrógeno en numerosos sistemas como el agua, péptidos y cadenas de péptidos,<sup>76</sup> carbohidratos,<sup>77</sup> agregados,<sup>78</sup> en sólidos o sistemas cristalinos<sup>79</sup> e incluso en el estado excitado.<sup>80-84</sup> La formación intramolecular de hemiacetales y la importancia de la presencia de moléculas de agua en el proceso también ha sido estudiada teóricamente.<sup>77,85-93</sup>

A este respecto, en esta tesis se detalla un estudio teórico del mecanismo de reacción para la formación de hemiacetales entre el metanol y el formaldehído desde una perspectiva del CDFT.<sup>8</sup> Además de la reacción entre los monómeros aislados, se han explorado tres clases de mecanismos en catálisis homogénea (fase gas): i) en presencia de los ácidos de Brønsted  $H^+$  y  $H_3O^+$  como potenciadores del aumento de la electrofilia del carbono carbonílico; ii) mediante el uso de moléculas de  $H_2O$ -puente como asistentes en la transferencia protónica; y iii) empleo de la estrategia combinada. En todos los casos, se han caracterizado los perfiles de energía, la fuerza de reacción, el potencial químico electrónico, el flujo electrónico de reacción (REF) y el índice

de electrofilia local sobre el carbono reactivo a lo largo de la coordenada de reacción.

**Figura 2.7.** Mecanismos de reacción tratados en esta tesis para la formación de hemiacetales entre el metanol y el formaldehído: superior, catálisis ácida por ácidos de Brønsted  $H^+$  y  $H_3O^+$ ; centro, asistencia protónica con moléculas de  $H_2O$ -puente; e inferior, estrategia combinada.



En 1978, Funderburk *et al.*<sup>94</sup> describieron, en general, los mecanismos de catálisis ácida y básica de agua y alcoholes con formaldehído, y Meijer *et al.*<sup>95</sup> estudiaron teóricamente a través de dinámica molecular *ab initio* la reacción entre el agua y el formaldehído para obtener metanodiol en presencia de ácido sulfúrico como catalizador. En la descripción de los mecanismos en disolución, se postula la presencia de un carbocatión como intermedio. Finalmente, la adición nucleofílica de amonio a formaldehído en fase gas y en el complejo con ácido fórmico ha sido estudiada por Minyaev.<sup>96</sup> La reactividad de compuestos fenólicos con formaldehído ha sido predicha en base a las cargas atómicas de los fenoles aislados.<sup>97</sup>

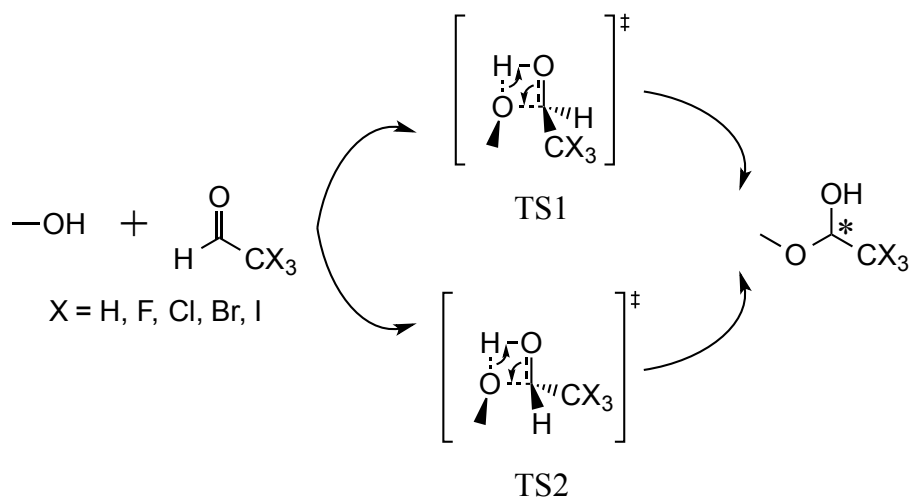
Como ya se comentó anteriormente, una de las propiedades más importantes de la reacción de formación de hemiacetales es la ganancia de



estereogénesis sobre el carbono reactivo cuando  $R_1$  y/o  $R_2$  no son átomos de hidrógeno, es decir, reactivos sin elementos de simetría  $C_2$  o  $\sigma_v$ . En este sentido, se llevó a cabo un estudio teórico de reactividad química para la formación de hemiacetales entre el metanol y los derivados halogenados de  $CX_3CHO$ , donde  $X = H, F, Cl, Br, I$ .<sup>9</sup> A esta serie de compuestos se les conoce como acetaldehído, fluoral, cloral, bromal y yodal, respectivamente.<sup>98,99</sup> El producto hemiacetal presenta un centro estereogénico en el carbono reactivo y conduce a los enantiómeros (*R*) y (*S*). Así, se estudiaron tres mecanismos para las reacciones en fase gas: i) reacción de los monómeros aislados; ii) asistencia en la transferencia protónica por presencia de una molécula adicional de metanol; y iii) asistencia en la transferencia protónica por una molécula de producto hemiacetal. Para este último, los TSs planteados son de naturaleza diastereotópica, es decir, conducen a diastereoisómeros. Esto permite evaluar la selectividad de la reacción en base a los controles cinético y termodinámico. Asumiendo que el principio de violación de paridad<sup>100</sup> es despreciable en estos compuestos, se ha estudiado solamente la estabilidad de las parejas de enantiómeros homo y heteroquirales (*R,R*) y (*R,S*), al considerarse idénticas a la de las parejas (*S,S*) y (*S,R*), respectivamente. Dicha estabilidad permite analizar la discriminación quiral en los productos. Asimismo, puede estudiarse el papel de la serie halógena sobre  $-CX_3$  en el efecto estérico.

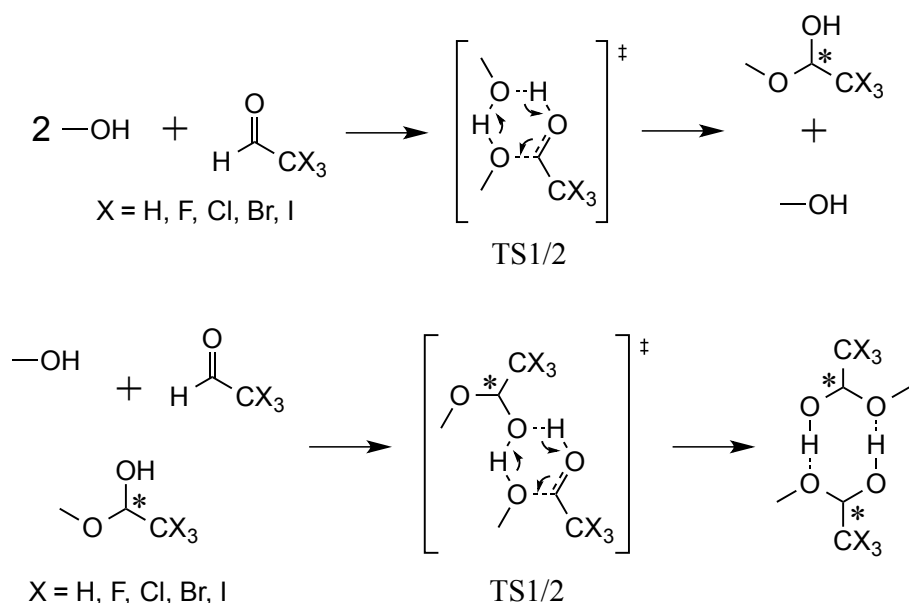
Así, como se ve en la **Figura 2.8**, para la reacción de los monómeros aislados (i), encontramos dos TSs en base al enfrentamiento de los grupos  $CH_3$  del metanol y  $CX_3$  del aldehído, dando lugar a los máximos TS1 y TS2.

**Figura 2.8.** Mecanismos de reacción para la formación de hemiacetales de los monómeros aislados metanol y  $CX_3CHO$ , donde  $X = H, F, Cl, Br, I$ .



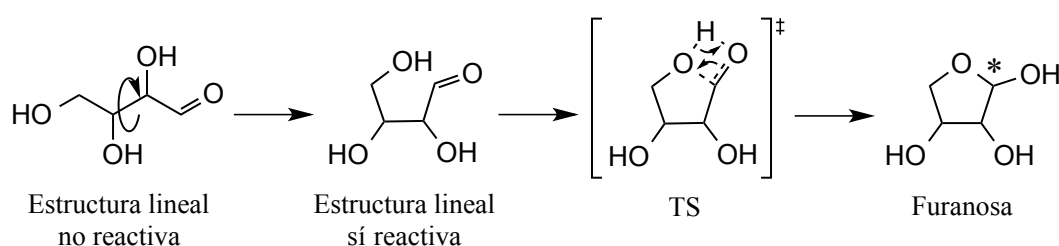
La mediación de una molécula puente de metanol como asistente en la transferencia protónica aumenta el tamaño del sitio de reacción, que pasa de un ciclo de cuatro a seis miembros, y la mediación de una segunda molécula de hemiacetal conduce a TSs diastereotópicos de tipo  $(R,pro-R)$  y  $(R,pro-S)$ , en ambos casos con máximos TS1 y TS2 (ver **Figura 2.9**).

**Figura 2.9.** Mecanismos de reacción para la formación de hemiacetales entre el metanol y el  $CX_3CHO$ , donde  $X = H, F, Cl, Br, I$ , por mediación de: superior, una molécula puente de metanol; e inferior, una molécula puente de reactivo.



Finalmente, uno de los procesos más importantes en los que la reacción de formación de hemiacetales está involucrada es la mutarrotación. Así, la mutarrotación es el proceso natural y espontáneo de equilibración de las formas abiertas y cerradas en disolución de los monosacáridos (isomerización). Su nombre deriva de la rotación óptica, pues dicha propiedad cambia durante el proceso. El mecanismo de reacción que relaciona a ambos isómeros se ilustra en la **Figura 2.10**.

**Figura 2.10.** Mecanismo de reacción general para la formación de hemiacetales involucrado en el proceso de mutarrotación de una aldotetrosa.



A efectos mecanísticos, una mutarrotación<sup>101-103</sup> es un proceso de formación/ruptura de hemiacetales intramolecular en el cual un grupo hidroxilo sobre un carbono terminal o intermedio actúa como agente nucleófilo mientras que el grupo aldehído lo hace como electrófilo. Este fenómeno es conocido desde el siglo XIX, cuando Dubrunfaut,<sup>104</sup> en 1846, observó que la rotación específica de una disolución de glucosa en agua a temperatura ambiente cambiaba su rotación específica desde los 110° hasta los 52°.

En esta tesis se ilustra el estudio teórico de la mutarrotación de la D-eritrosa y de la D-treosa en fase gas y en disolución acuosa<sup>10</sup> bajo el efecto de diferentes agentes ácidos como: i) ácido clásico de Lewis,  $\text{BH}_3$ ; ii) ácido duro clásico de Pearson,  $\text{Na}^+$ ; iii) ácidos clásicos de Brønsted,  $\text{H}^+$  y  $\text{H}_3\text{O}^+$ ; y iv) ácidos en (iii) con presencia de una molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ -puente como mediadora en la transferencia protónica en base a los estudios de Alkorta *et al.*<sup>77</sup> Este estudio supone, en suma, la aplicación y extrapolación de los dos anteriores<sup>8,9</sup> en sistemas modelo al caso específico de estas aldotetrosas.

La mutarrotaación ha sido un proceso estudiado ampliamente en la literatura desde una visión experimental<sup>105-107</sup> y teórica.<sup>77,90</sup> Los estudios experimentales en glucosa indican que las barreras de reacción disminuyen en medios ácidos con respecto a los neutros.<sup>55,56,101,107</sup>

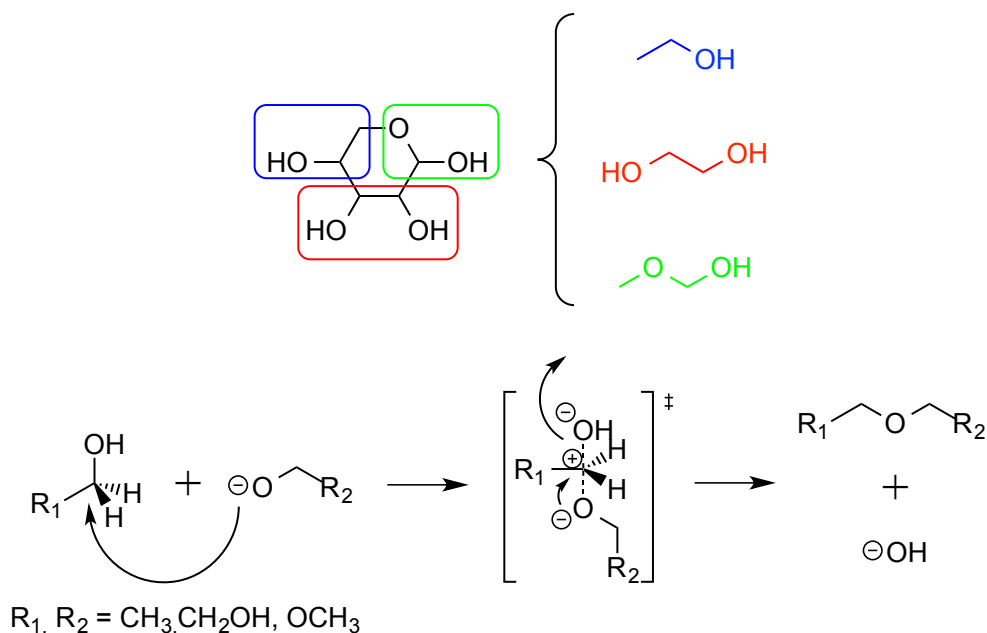
### 2.1.3. Glicosilación

La reacción de glicosilación puede definirse como el proceso de condensación química en el que un reactivo con un grupo saliente potencial y un átomo de carbono electrófilo (el dador glicosídico), reacciona con otro reactivo con un grupo nucleófilo no protegido (el aceptor glicosídico), que ataca al centro electrófilo del primero para formar un enlace C-X, denominado como enlace glicosídico.<sup>19,108</sup>

A pesar de la gran importancia de esta reacción, los detalles del proceso de glicosilación no están del todo esclarecidos.<sup>109,110</sup> Por un lado, Rhind-Tutt y Vernon<sup>111</sup> propusieron el mecanismo  $S_N1$  que posteriormente fue refinado por Lucas y Schuerch<sup>112</sup> y por Lemieux *et al.*<sup>113</sup> en base a la reacción general de solvólisis.<sup>114</sup> Actualmente, este mecanismo propuesto consiste en la introducción del intermedio de reacción oxocarbeno en un proceso que consta de las siguientes etapas: i) ionización irreversible del dador glicosídico; ii) ataque nucleofílico por el aceptor glicosídico; y iii) transferencia protónica.<sup>115</sup> Por otro lado, el mecanismo  $S_N2$  propone un ataque desde el aceptor glicosídico R-O- hacia el carbono electrófilo en una reacción de una sola etapa que pasa por un TS penta-coordinado.<sup>116</sup> Whitfield concluye en un trabajo muy reciente que existen evidencias experimentales de que la reacción de glicosilación sucede a través de un mecanismo bimolecular ( $S_N2$ ).<sup>19</sup> Un aspecto importante que apoya esta tesis es precisamente que la especie intermedia de oxocarbeno no ha sido hallada experimentalmente. Sin embargo, su importancia reside en su posible rol como TS en una reacción concertada de mayor o menor sincronidad.<sup>117-120</sup>

En lo referente a este aspecto, en esta tesis se detalla un estudio computacional sobre el mecanismo  $S_N2$  para la reacción de glicosilación en sistemas modelo derivados de carbohidratos desde una perspectiva del CDFT,<sup>11</sup> analizando los mismos parámetros que en el estudio de los mecanismos de reacción de formación de hemiacetales.<sup>8</sup> En la **Figura 2.11** se detalla la selección de los sistemas modelo por fragmentación de una piranosa obteniendo los compuestos etanol ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ , azul), 1,2-etanodiol ( $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH}$ , rojo) y metoxi-metanol ( $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OH}$ , verde). En la parte inferior de la misma se especifica el mecanismo de glicosilación  $S_N2$  cuando dichos modelos actúan bien como dador (forma neutra) o bien como aceptor (forma enolato) glicosídico. Además, se ha estudiado el intercambio hidroxílico, es decir, el ataque de un anión  $\text{OH}^-$  sobre los sustratos neutros, y la posterior salida de otro anión  $\text{OH}^-$ .

**Figura 2.11.** Superior, modelos simples derivados de un carbohidrato cíclico (piranosa); e inferior, mecanismo de glicosilación  $S_N2$  para los modelos simples.



## Bibliografía

- (1) Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinaÿ, P. *Carbohydrates in Chemistry and Biology*; Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, Germany, 2008.
- (2) Sinnott, M.; Williams, A.; Page, M. I. *Carbohydrate Chemistry and Biochemistry: Structure and Mechanism*; RSC Publishing: London, UK, 2013.
- (3) Seeberger, P. H.; Werz, D. B. *Nature* **2007**, 446, 1046.
- (4) Hollis, J. M.; Lovas, F. J.; Jewell, P. R. *Astrophys. J.* **2000**, 540, L107.
- (5) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Popelier, P. L. A. *Carbohydr. Res.* **2012**, 358, 96.
- (6) Azofra, L. M.; Quesada-Moreno, M. M.; Alkorta, I.; Avilés-Moreno, J. R.; López-González, J. J.; Elguero, J. *New J. Chem.* **2014**, 38, 529.
- (7) Quesada-Moreno, M. M.; Azofra, L. M.; Avilés-Moreno, J. R.; Alkorta, I.; Elguero, J.; López-González, J. J. *J. Phys. Chem. B* **2013**, 117, 14599.
- (8) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2012**, 116, 8250.
- (9) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, 25, 1286.
- (10) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Carbohydr. Res.* **2013**, 372, 1.
- (11) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Toro-Labbé, A.; Elguero, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 14026.
- (12) Wiberg, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 312.
- (13) Casadei, M. A.; Galli, C.; Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1051.
- (14) Sorensen, P. E.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4675.
- (15) McNaught, A. D.; Dixon, H. B. F.; Vliegthart, J. F. G.; Cornish-Bowden, A.; Chester, M. A.; Barrett, A. J.; Rigg, J. C.; Bull, J. R.; Cammack, R.; Coucouvanis, D.; Horton, D.; Kaplan, M. A. C.; Karlson, P.; Lièbecq, C.; Loening, K. L.; Moss, G. P.; Reedijk, J.; Tipton, K. F.; Velick, S.; Venetianer, P.; Achmatowicz, O.; Anderson, L.; Angyal, S. J.; Gigg, R.; Lindberg, B.; Manners, D. J.; Paulsen, H.; Schauer, R.; Bairoch, A.; Berman, H.; Bielka, H.; Cantor, C. R.; Saenger, W.; Sharon, N.; van Lenten, E.; Webb, E. C.; Baker, D. C.; Baer, H. H.; BeMiller, J. N.; Bossenbroek, B.; Jeanloz, R. W.; Loening, K. L.; Szarek, W. A.;

- Tipson, R. S.; Whelan, W. J.; Whistler, R. L.; Brady, R. F.; Brimacombe, J. S.; Buchanan, J. G.; Coxon, B.; Defaye, J.; Kochetkov, N. K.; Lemieux, R. U.; Marchessault, R. H.; Webber, J. M. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 1919.
- (16) Altona, C.; Sundaralingam, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8205.
- (17) Altona, C.; Sundaralingam, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2333.
- (18) Cremer, D.; Pople, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1354.
- (19) Whitfield, D. M. *Carbohydr. Res.* **2012**, 356, 180.
- (20) Petersen, L.; Ardèvol, A.; Rovira, C.; Reilly, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8291.
- (21) Taylor, E. J.; Goyal, A.; Guerreiro, C. I. P. D.; Prates, J. A. M.; Money, V. A.; Ferry, N.; Morland, C.; Planas, A.; Macdonald, J. A.; Stick, R. V.; Gilbert, H. J.; Fontes, C. M. G. A.; Davies, G. J. *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 32761.
- (22) Davies, G. J.; Naismith, J. H. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 529.
- (23) Schnupf, U.; Willett, J. L.; Momany, F. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 503.
- (24) Araujo-Andrade, C.; Ruiz, F.; Martínez-Mendoza, J. R.; Terrones, H. J. *Mol. Struc.: THEOCHEM* **2005**, 714, 143.
- (25) Suzuki, T.; Kawashima, H.; Sota, T. *J. Phys. Chem. B* **2006**, 110, 2405.
- (26) Mason, P. E.; Neilson, G. W.; Enderby, J. E.; Sabounji, M.-L.; Cuello, G.; Brady, J. W. *J. Chem. Phys.* **2006**, 125, 224505.
- (27) Barnett, C. B.; Naidoo, K. J. *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 15450.
- (28) Momany, F. A.; Appell, M.; Strati, G.; Willett, J. L. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 553.
- (29) Appell, M.; Strati, G.; Willett, J. L.; Momany, F. A. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 537.
- (30) Barrows, S. E.; Dulles, F. J.; Cramer, C. J.; French, A. D.; Truhlar, D. G. *Carbohydr. Res.* **1995**, 276, 219.
- (31) Polavarapu, P. L.; Ewig, C. S. *J. Comput. Chem.* **1992**, 13, 1255.
- (32) Cocinero, E. J.; Lesarri, A.; Écija, P.; Cimas, Á.; Davis, B. G.; Basterretxea, F. J.; Fernández, J. A.; Castaño, F. J. *Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2845.
- (33) Schnupf, U.; Willett, J. L.; Bosma, W. B.; Momany, F. A. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 196.

- (34) Momany, F. A.; Appell, M.; Willett, J. L.; Schnupf, U.; Bosma, W. B. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 525.
- (35) Appell, M.; Willett, J. L.; Momany, F. A. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 459.
- (36) Kurihara, Y.; Ueda, K. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 2565.
- (37) Chung-Phillips, A.; Chen, Y. Y. *J. Phys. Chem. A* **1999**, 103, 953.
- (38) Avilés-Moreno, J.-R.; Demaison, J.; Huet, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10467.
- (39) Avilés-Moreno, J.-R.; Huet, T. R. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2008**, 858, 113.
- (40) Simons, J. P.; Jockusch, R. A.; ÇarÇabal, P.; Hünig, I.; Kroemer, R. T.; Macleod, N. A.; Snoek, L. C. *Int. Rev. Phys. Chem.* **2005**, 24, 489.
- (41) Molteni, C.; Parrinello, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2168.
- (42) Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5745.
- (43) Herbst, E.; van Dishoeck, E. F. *Annu. Rev. Astron. Astrophys.* **2009**, 47, 427.
- (44) Ehrenfreund, P.; Cami, J. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2010**, 2.
- (45) Hollis, J. M.; Jewell, P. R.; Lovas, F. J.; Remijan, A.; Møllendal, H. *Astrophys. J.* **2004**, 610, L21.
- (46) Halfen, D. T.; Apponi, A. J.; Woolf, R. P.; Ziurys, L. M. *Astrophys. J.* **2006**, 639, 237.
- (47) Hollis, J. M.; Vogel, S. N.; Snyder, L. E.; Jewell, P. R.; Lovas, F. J. *Astrophys. J.* **2001**, 554, L81.
- (48) Hollis, J. M.; Jewell, P. R.; Lovas, F. J.; Remijan, A. *Astrophys. J.* **2004**, 613, L45.
- (49) Cooper, G.; Kimmich, N.; Belisle, W.; Sarinana, J.; Brabham, K.; Garrel, L. *Nature* **2001**, 414, 879.
- (50) Cocinero, E. J.; Lesarri, A.; Écija, P.; Basterretxea, F. J.; Grabow, J.-U.; Fernández, J. A.; Castaño, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3119.
- (51) Cocinero, E. J.; Lesarri, A. *An. Quim.* **2013**, 109, 258.
- (52) Peña, I.; Cocinero, E. J.; Cabezas, C.; Lesarri, A.; Mata, S.; Écija, P.; Daly, A. M.; Cimas, Á.; Bermúdez, C.; Basterretxea, F. J.; Blanco, S.; Fernández, J. A.; López, J. C.; Castaño, F.; Alonso, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11840.



- (53) Cabezas, C.; Pena, I.; Daly, A. M.; Alonso, J. L. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10826.
- (54) Stern, J. H.; Hubler, P. M. *J. Phys. Chem.* **1984**, 88, 1680.
- (55) Risley, J. M.; Van Etten, R. L. *Biochemistry* **1982**, 21, 6360.
- (56) Serianni, A. S.; Pierce, J.; Huang, S. G.; Barker, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4037.
- (57) Šišak, D.; McCusker, L. B.; Zandomeneghi, G.; Meier, B. H.; Bläser, D.; Boese, R.; Schweizer, W. B.; Gilmour, R.; Dunitz, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4503.
- (58) Mathlouthi, M.; Seuvre, A. M.; Koenig, J. L. *Carbohydr. Res.* **1983**, 122, 31.
- (59) Angyal, S. J. In *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*; Derek, H., Ed.; Academic Press: 1991; Vol. Volume 49, p 19.
- (60) Lemieux, R. U.; Anderson, L.; Conner, A. H. *Carbohydr. Res.* **1971**, 20, 59.
- (61) Jalbout, A. F.; Adamowicz, L.; Ziurys, L. M. *Chem. Phys.* **2006**, 328, 1.
- (62) Yaylayan, V. A.; Ismail, A. A. *Carbohydr. Res.* **1995**, 276, 253.
- (63) Tummalapalli, C. M.; Back, D. M.; Polavarapu, P. L. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1988**, 84, 2585.
- (64) Bose, P. K.; Polavarapu, P. L. *Carbohydr. Res.* **1999**, 319, 172.
- (65) Petrovic, A. G.; Bose, P. K.; Polavarapu, P. L. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 2713.
- (66) Taniguchi, T.; Monde, K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1104.
- (67) Wen, Z. Q.; Barron, L. D.; Hecht, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 285.
- (68) Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*; John Wiley & Sons: New York, USA, 2001.
- (69) Stewart, R. *The Proton: Applications to Organic Chemistry*; Academic Press, Inc.: Orlando, USA, 1985.
- (70) Caldin, E.; Gold, V. *Proton-transfer Reactions*; Chapman and Hall: London, UK, 1975.
- (71) Zundel, G. *Advances in Chemical Physics*; John Willey & Sons: New York, USA, 2007.
- (72) Ruiz-Pernía, J. J.; Alves, C. N.; Moliner, V.; Silla, E.; Tuñón, I. *J. Mol. Struc.: THEOCHEM* **2009**, 898, 115.

- (73) Ardèvol, A.; Rovira, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10897.
- (74) Eigen, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, 3, 1.
- (75) Lin, Y.; Wang, H.; Gao, S.; Schaefer, H. F. *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115, 11746.
- (76) Chen, P.-T.; Wang, C.-C.; Jiang, J.-C.; Wang, H.-K.; Hayashi, M. *J. Phys. Chem. B* **2011**, 115, 1485.
- (77) Alkorta, I.; Popelier, P. L. A. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 2933.
- (78) Vilciauskas, L.; Paddison, S. J.; Kreuer, K.-D. *J. Phys. Chem. A* **2009**, 113, 9193.
- (79) Yu, R.; De Jonghe, L. C. *J. Phys. Chem. C* **2007**, 111, 11003.
- (80) Sengupta, P. K.; Kasha, M. *Chem. Phys. Lett.* **1979**, 68, 382.
- (81) Barbatti, M.; Aquino, A. J. A.; Lischka, H.; Schrieffer, C.; Lochbrunner, S.; Riedle, E. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, 11, 1406.
- (82) Leiderman, P.; Genosar, L.; Huppert, D.; Shu, X.; Remington, S. J.; Solntsev, K. M.; Tolbert, L. M. *Biochemistry* **2007**, 46, 12026.
- (83) Tolbert, L. M.; Solntsev, K. M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 35, 19.
- (84) Douhal, A.; Lahmani, F.; Zewail, A. H. *Chem. Phys.* **1996**, 207, 477.
- (85) Schmidt, R. K.; Karplus, M.; Brady, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 541.
- (86) Yamabe, S.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4519.
- (87) Morpurgo, S.; Brahim, M.; Bossa, M.; Morpurgo, G. O. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, 2, 2707.
- (88) Morpurgo, S.; Bossa, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5, 1181.
- (89) Morpurgo, S.; Grandi, A.; Zazza, C.; Bossa, M. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2005**, 729, 71.
- (90) Silva, A. M.; da Silva, E. C.; da Silva, C. O. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 1029.
- (91) Lewis, B. E.; Choytun, N.; Schramm, V. L.; Bennet, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5049.
- (92) Silva, C. *Theor. Chem. Acc.* **2006**, 116, 137.
- (93) Fragoso-Serrano, M.; Pereda-Miranda, R.; Cerda-Garcia-Rojas, C. M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11916.
- (94) Funderburk, L. H.; Aldwin, L.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5444.

- (95) Meijer, E. J.; Sprik, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6345.
- (96) Minyaev, R. *Russ. Chem. Bull.* **1998**, 47, 8.
- (97) Conner, A. H. *J. Appl. Polym. Sci.* **2000**, 78, 355.
- (98) Novak, A.; Whalley, E. *Spectrochim. Acta* **1960**, 16, 521.
- (99) Jain, S. R.; Soundararajan, S. *Tetrahedron* **1964**, 20, 1589.
- (100) Branco, G. C.; Lavoura, L.; Silva, J. P. *CP Violation*; Oxford University Press: Oxford, UK, 1999.
- (101) Hudson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1907**, 29, 1571.
- (102) Hudson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1910**, 32, 889.
- (103) Hudson, C. S.; Dale, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1917**, 39, 320.
- (104) Dubrunfaut, A. P. *Annal. Chim. Phys.* **1846**, 18, 99.
- (105) Flood, A. E.; Johns, M. R.; White, E. T. *Carbohydr. Res.* **1996**, 288, 45.
- (106) Capon, B. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 407.
- (107) Brönsted, J. N.; Guggenheim, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 2554.
- (108) Boons, G.-J.; Hale, K. J. *Organic Synthesis with Carbohydrates*; Blackwell Publishing: London, UK, 2000.
- (109) Bohé, L.; Crich, D. C. *R. Chim.* **2011**, 14, 3.
- (110) Mydock, L. K.; Demchenko, A. V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 497.
- (111) Rhind-Tutt, A. J.; Vernon, C. A. *J. Chem. Soc.* **1960**, 4637.
- (112) Lucas, T. J.; Schuerch, C. *Carbohydr. Res.* **1975**, 39, 39.
- (113) Lemieux, R. U.; Hendriks, K. B.; Stick, R. V.; James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4056.
- (114) Winstein, S.; Grunwald, E.; Ingraham, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 821.
- (115) Nukada, T.; Bérces, A.; Whitfield, D. M. *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 765.
- (116) Sato, M.; Yamataka, H.; Komeiji, Y.; Mochizuki, Y.; Ishikawa, T.; Nakano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2396.
- (117) Gildersleeve, J.; Pascal, R. A.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5961.
- (118) Crich, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1144.
- (119) Walvoort, M. T. C.; Dinkelaar, J.; van den Bos, L. J.; Lodder, G.; Overkleeft, H. S.; Codée, J. D. C.; van der Marel, G. A. *Carbohydr. Res.* **2010**, 345, 1252.

- (120) Beaver, M. G.; Billings, S. B.; Woerpel, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 771.





# CAPÍTULO 3:

# MÉTODOS COMPUTACIONALES





### 3.1. Análisis conformacional, metodología y programas

El análisis conformacional de los carbohidratos estudiados en la presente tesis (aldotetrosas<sup>1</sup> D-eritrosa y D-treosa,  $C_4H_8O_4$ ; y aldopentosa<sup>2,3</sup> D-ribosa,  $C_5H_{10}O_5$ , y su derivado reducido 2-desoxi-D-ribosa,  $C_5H_{10}O_4$ ) se ha llevado a cabo siguiendo una estrategia de búsqueda exhaustiva de los mínimos que conforman la Superficie de Energía Potencial (PES). Dicho procedimiento<sup>1-3</sup> consta de las siguientes etapas:

- Generación de un primer 'set' de estructuras iniciales por combinación de las tres conformaciones *gauche'*, *gauche* y *trans* (*g'*, *g* y *t*, correspondientes a  $-60^\circ$ ,  $60^\circ$  y  $180^\circ$ , respectivamente) para todos los enlaces rotables, y de 20 y 38 conformaciones límite de anillo para las furanosas y piranosas, respectivamente.
- Optimización DFT a nivel DZ.
- Eliminación de estructuras duplicadas a través de la aplicación del doble criterio energético y estructural de 'screening',  $E_{rel} < 0.1 \text{ kJ mol}^{-1}$  y rms geométrico  $< 0.05 \text{ \AA}$  ('root mean square').
- Optimización DFT a nivel TZ y cálculo de frecuencias con el fin de corroborar la cualidad de puntos estacionarios mínimos.
- Segunda aplicación del doble criterio de 'screening'.

El resultado arroja un 'set' de estructuras finales que corresponden a los mínimos de la PES. Esta estrategia se caracteriza por su coste computacional aceptable, por su representatividad en la selección de las estructuras iniciales, y finalmente, por su precisión en la obtención de estructuras estables al aplicar cálculos de Mecánica Cuántica para todas las optimizaciones. En ese sentido, pueden compararse los resultados obtenidos por Avilés-Moreno y Huet<sup>4</sup> y Azofra *et al.*<sup>1</sup> para con las estructuras de cadena abierta de D-eritrosa y D-treosa en fase gas.

En el caso específico del estudio teórico del carbohidrato D-ribosa y su derivado reducido 2-desoxi-D-ribosa en la fase acuosa,<sup>3</sup> se llevó a cabo el mismo procedimiento idéntico incluyendo el efecto del disolvente a través del Modelo del Continuo Polarizable<sup>5</sup> (PCM,  $\epsilon = 78.36$ , correspondiente a PCM-agua), y ya en la segunda etapa de optimización, se incluyeron además las energías de interacción de dispersión soluto-disolvente, de repulsión soluto-disolvente y de cavitación del soluto. Por último, los confórmeros más estables fueron estudiados, además, en presencia de una molécula explícita de agua apuntando sobre cada uno de los centros ácidos (átomos de H hidroxílicos) y básicos (átomos de O), es decir, actuando sobre los centros dadores (HBD) y aceptores (HBA) de puentes de hidrógeno, respectivamente.

La búsqueda de TSs de primer orden en los estudios de formación de hemiacetales<sup>7-9</sup> y de reacciones modelo de glicosilación,<sup>10</sup> se ha llevado a cabo a través de los métodos STQN<sup>11</sup> (QST2 y QST3) y los estudios en DFT Conceptual<sup>7,10</sup> a través del método IRC.<sup>12-15</sup> En todos los casos, se ha llevado a cabo cálculo de frecuencias de vibración para corroborar la naturaleza de mínimo o TS de primer orden y para obtener la Energía en el Punto Cero (ZPE).

Todos los cálculos DFT y MP2 en fase gas o PCM-agua, se han llevado a cabo con el paquete GAUSSIAN09.<sup>16</sup> El análisis de los parámetros de empaquetamiento de anillo (*'ring puckering'*) se ha realizado con el programa RING96.<sup>17,18</sup> El análisis espectroscópico IR-RAMAN-VCD y el Potencial Electroestático Molecular (MEP) se ha efectuado con el paquete GAUSSIAN09<sup>16</sup> y el análisis AIM y NBO de las interacciones débiles intra e intermoleculares, con los programas AIMAll<sup>19</sup> y MORPHY,<sup>20</sup> y NBO3.1<sup>21</sup> y NBO.6.0,<sup>22</sup> respectivamente.

Finalmente, diversos programas de análisis estadístico usados para la generación de estructuras iniciales y para la evaluación de los datos, se han elaborado manualmente a través de los lenguajes de programación *bash* y *fortran90*.

La sección de **RESULTADOS Y DISCUSIÓN** sobre el estudio conformacional en disolución acuosa del carbohidrato D-ribosa y su derivado reducido 2-desoxi-D-ribosa,<sup>3</sup> viene acompañada de un análisis experimental espectroscópico IR-RAMAN-VCD en colaboración con el equipo del Prof. Juan Jesús López González de la Universidad de Jaén.

## Bibliografía

- (1) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Popelier, P. L. A. *Carbohydr. Res.* **2012**, 358, 96.
- (2) Azofra, L. M.; Quesada-Moreno, M. M.; Alkorta, I.; Avilés-Moreno, J. R.; López-González, J. J.; Elguero, J. *New J. Chem.* **2014**, 38, 529.
- (3) Quesada-Moreno, M. M.; Azofra, L. M.; Avilés-Moreno, J. R.; Alkorta, I.; Elguero, J.; López-González, J. J. *J. Phys. Chem. B* **2013**, 117, 14599.
- (4) Avilés-Moreno, J.-R.; Huet, T. R. *J. Mol. Struc.: THEOCHEM* **2008**, 858, 113.
- (5) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2999.
- (6) Sergeeva, A. P.; Averkiev, B. B.; Zhai, H.-J.; Boldyrev, A. I.; Wang, L.-S. *J. Chem. Phys.* **2011**, 134.
- (7) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2012**, 116, 8250.
- (8) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, 25, 1286.
- (9) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Carbohydr. Res.* **2013**, 372, 1.
- (10) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Toro-Labbé, A.; Elguero, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 14026.
- (11) Peng, C.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B.; Frisch, M. J. *J. Comput. Chem.* **1996**, 17, 49.
- (12) Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, 74, 4161.
- (13) Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 363.
- (14) Quapp, W.; Heidrich, D. *Theor. Chim. Acta.* **1984**, 66, 245.
- (15) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5523.

- (16) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J.; GAUSSIAN09, D01 revision. Gaussian, Inc.: Wallingford CT, 2009.
- (17) Cremer, D.; Pople, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1354.
- (18) Cremer, D. *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5502.
- (19) Keith, T. A.; AIMAll. TK Gristmill Software: Overland Park KS, USA, 2013.
- (20) Popelier, P. L. A. *Comput. Phys. Commun.* **1996**, 93, 212.
- (21) Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F.; NBO3.0. Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin: Madison, USA, 1988.
- (22) Glendening, E. D.; Badenhoop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Landis, C. R.; Weinhold, F.; NBO6.0. Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin: Madison, USA, 2013.





# CAPÍTULO 4:

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN





## 4.1. Estudio conformacional de las formas abiertas y furanosas de la D-eritrosa y la D-treosa

La D-eritrosa y la D-treosa son aldotetrosas, es decir, monosacáridos en su forma aldehído compuestos por cuatro átomos de carbono en su esqueleto principal (ver **Figura 2.4**). En su forma abierta, poseen un grupo aldehído y tres grupos hidroxilo, y en su forma cerrada, un anillo de furanosa y tres grupos hidroxilo. Por otro lado, en la forma cíclica, la orientación del grupo hidroxilo sobre el C1 hacia las caras *endo* o *exo* lleva consigo la existencia de los diastereoisómeros de  $\alpha$ -furanosa y  $\beta$ -furanosa, respectivamente. La única diferencia entre la D-eritrosa y la D-treosa reside en la configuración absoluta sobre el C2, (*R*) y (*S*), en cada caso.

En este primer apartado de **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**, se expone un detallado estudio conformacional de ambos azúcares en fase gas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) y G3B3, tanto de sus formas abiertas como furanosas, a la par que se expone un estudio topológico (AIM) y orbital (NBO) sobre las interacciones débiles por puentes de hidrógeno (HB) que se dan a nivel intramolecular.<sup>1</sup>

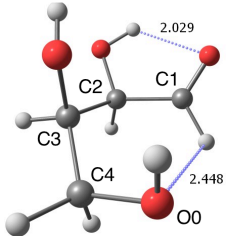
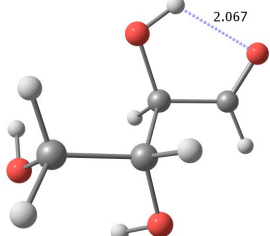
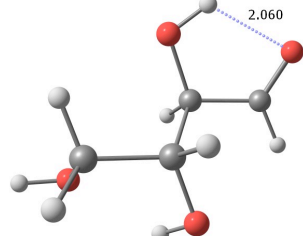
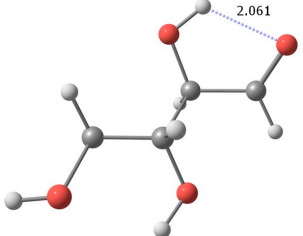
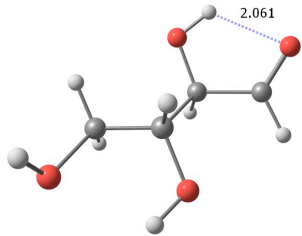
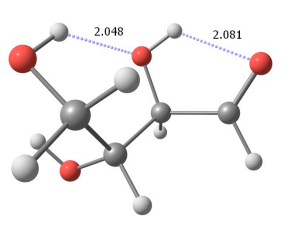
### 4.1.1. Conformación y energía de los mínimos

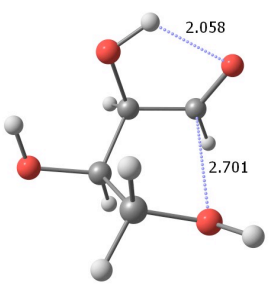
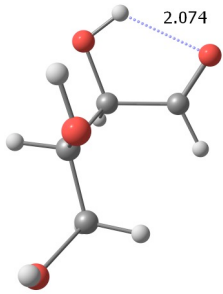
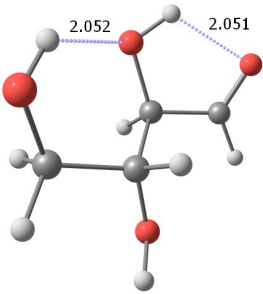
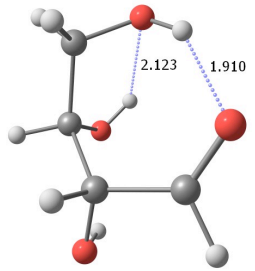
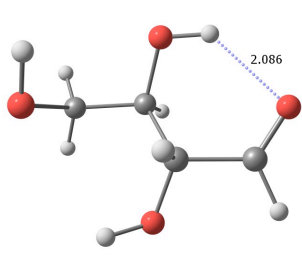
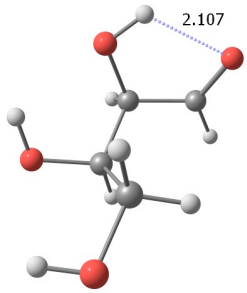
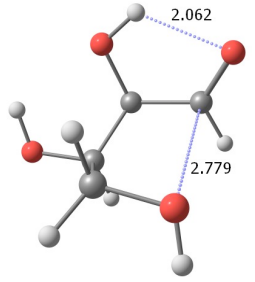
Para las formas abiertas de D-eritrosa (DE) y D-treosa (DT) se han evaluado un 'set' de estructuras iniciales por combinación de sus enlaces rotables en las conformaciones  $g'$ ,  $g$  y  $t$ . De esa manera, tenemos un total de  $3^6 = 729$  estructuras iniciales. Para las formas furanosas, el número de estructuras iniciales corresponde a la combinación de 20 estructuras límite de anillo (10 de tipo 'envelope' y 10 de tipo 'twist') junto con 3 enlaces rotables de los grupos hidroxilo, es decir,  $20 \cdot 3^3 = 540$ . Así, para las formas abiertas de D-eritrosa y D-treosa se encontraron 174 y 170 mínimos, en cada caso. Estos números son muy superiores a los obtenidos por Avilés-Moreno y Huet,<sup>2</sup> como resultado del robusto método de 'screening' aplicado. En el caso de las formas cerradas, el

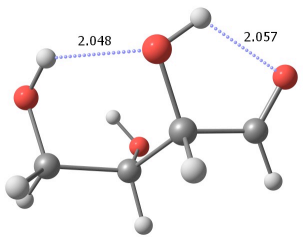
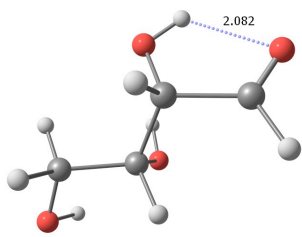
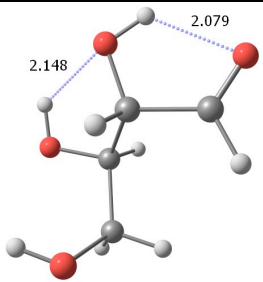
número de mínimos es menor que en las lineales debido a la restricciones impuestas por el anillo. Así, se obtienen un total de 14, 16, 22 y 19 mínimos para la  $\alpha$ -D-eritrofuranosa (DE $\alpha$ f),  $\beta$ -D-eritrofuranosa (DE $\beta$ f),  $\alpha$ -D-treofuranosa (DT $\alpha$ f) y  $\beta$ -D-treofuranosa (DT $\beta$ f), respectivamente.

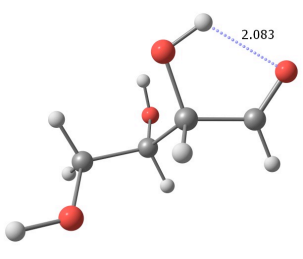
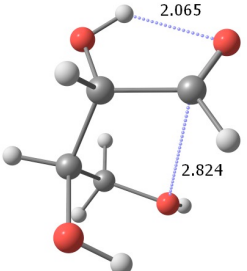
En la **Figura 4.1.1**, se muestran las estructuras de las formas abiertas para una energía relativa con respecto al mínimo global inferior a 10 kJ mol<sup>-1</sup>, obteniendo un total de 13 y 5 mínimos para la D-eritrosa y la D-treosa, respectivamente.

**Figura 4.1.1.** Estructuras en su forma abierta para la D-eritrosa y la D-treosa, con energías relativas con respecto al mínimo global menores de 10 kJ mol<sup>-1</sup>, calculadas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). En paréntesis, energía relativa a nivel G3B3. Ángulo diedro,  $\varphi_1$ , en °. Las líneas azules punteadas muestran la existencia de HBs descritos a través de AIM, con distancias en Å.

Formas abiertas de D-eritrosa					
					
DE1	$\varphi_1$	DE2	$\varphi_1$	DE3	$\varphi_1$
0.0 (0.0)	-52	2.7 (0.6)	173	3.2 (0.6)	180
					
DE4	$\varphi_1$	DE5	$\varphi_1$	DE6	$\varphi_1$
3.5 (1.1)	-180	3.9 (2.5)	-178	4.1 (4.5)	82

					
DE7	$\varphi_1$	DE8	$\varphi_1$	DE9	$\varphi_1$
5.4 (2.0)	55	6.5 (4.6)	-61	6.7 (5.6)	172
					
DE10	$\varphi_1$	DE11	$\varphi_1$	DE12	$\varphi_1$
6.8 (8.5)	-55	7.1 (4.1)	173	8.5 (6.8)	56
					
DE13	$\varphi_1$				
9.9 (6.8)	55				

Formas abiertas de D-treosa					
					
DT1	$\varphi_1$	DT2	$\varphi_1$	DT3	$\varphi_1$
0.0 (0.0)	-172	5.3 (4.5)	169	5.7 (5.8)	72

			
DT4	$\varphi_1$	DT5	$\varphi_1$
7.5 (5.1)	167	9.3 (5.3)	-58

Las mínimos más estables en las formas abiertas, es decir, para energías relativas con respecto al mínimo global inferiores a 10 kJ mol<sup>-1</sup>, muestran en todos los casos un HB entre el grupo hidroxilo unido al C2 y el grupo aldehído HC1=O. Aunque la existencia de esta interacción débil no es la única característica que comparten estas estructuras más estables, sí ocurre con una alta frecuencia que decrece a medida que disminuye la estabilidad energética. Así, la frecuencia de este HB en bloques de deciles de energía relativa muestra los siguientes datos para la D-eritrosa: 9 veces de 1-10, 6 veces de 11-20, 3 veces de 21-30, 4 veces de 31-40, 2 veces de 41-50, 4 veces de 51-60, 2 veces de 61-100 y 1 vez de 101-174.

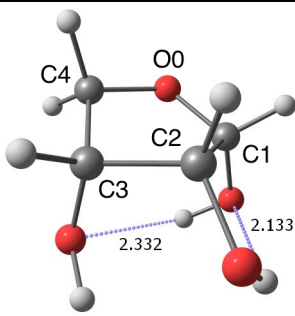
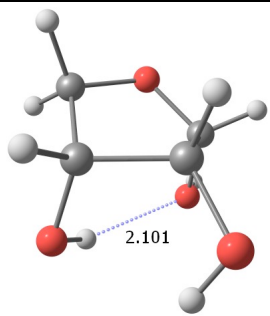
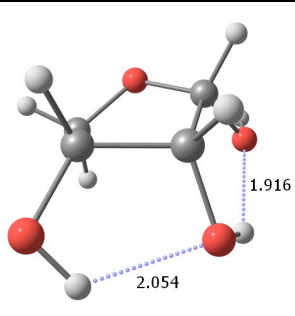
En cuanto a los mínimos de energía relativa 0.0 kJ mol<sup>-1</sup>, en el caso de la D-eritrosa encontramos una estructura con un esqueleto carbonado compacto (-52°) y un HB adicional C1H··O4. En la D-treosa, el esqueleto carbonado está más extendido (-172°), y con la presencia de un segundo HB O4H··O2, generando una cadena de interacciones de esta naturaleza. En algunos casos, se describe una interacción O4··C1(sp<sup>2</sup>) similar a la descrita recientemente en el estudio conformacional del ácido salicílico.<sup>3</sup> Esta conformación en presencia de esta interacción débil puede ser considerada como la precursora de la formación de anillos de furanosa.

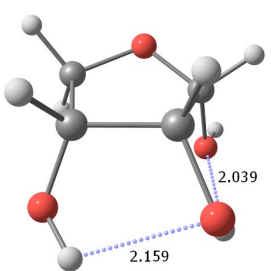
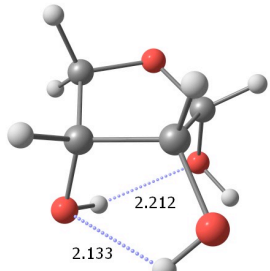
Sobre los mínimos de estabilidad menor a 10 kJ mol<sup>-1</sup>, se han llevado a cabo cálculos G3B3. La metodología G3B3<sup>4,5</sup> es una modificación de la metodología G3,<sup>4</sup> y consiste en el uso de geometrías optimizadas a nivel B3LYP/6-31G(d) con posteriores cálculos puntuales QCISD(T), MP4 y MP2, y con conjuntos de funciones de base largas de cara a mejorar los resultados de la energía. Esta

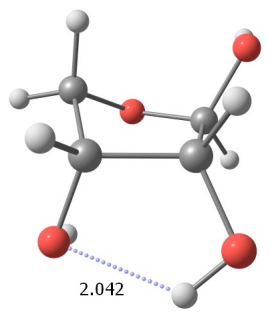
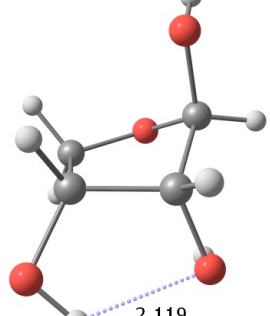
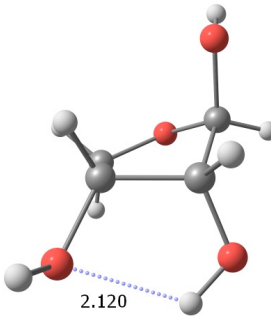
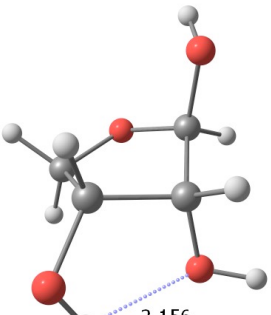
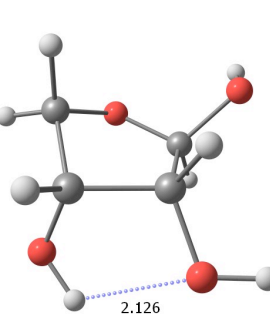
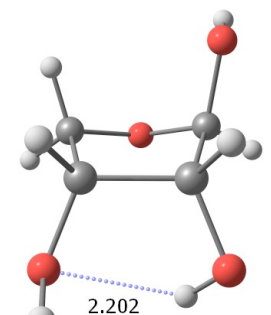
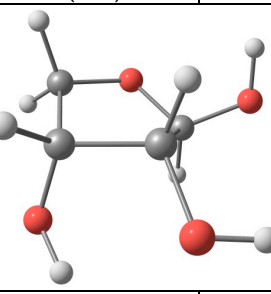
metodología es más barata computacionalmente que la primigenia G3 pero con una calidad similar. Así, para el caso de las formas abiertas de D-eritrosa y D-treosa, los cálculos a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) y G3B3 ofrecen resultados similares, y ambos niveles predicen la misma estructura de mayor estabilidad. Por otro lado, los estudios de Avilés-Moreno y Huet<sup>2</sup> comparten la descripción de la estructura más estable de la D-eritrosa en su forma abierta, sin embargo, el mínimo más estable encontrado por ellos para la D-treosa en su forma abierta coincide con el tercer mínimo de nuestra búsqueda conformacional, y que presenta una energía relativa de 5.8 y 6.3 kJ mol<sup>-1</sup> a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) y G3B3, respectivamente.

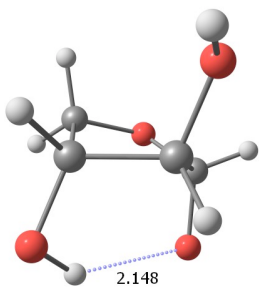
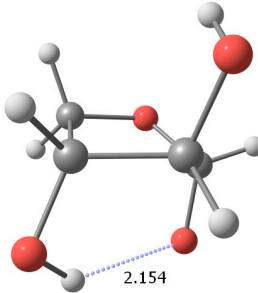
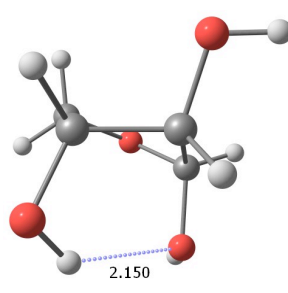
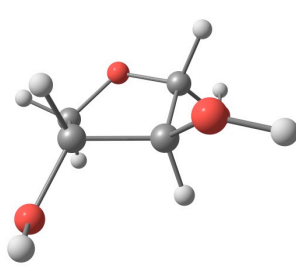
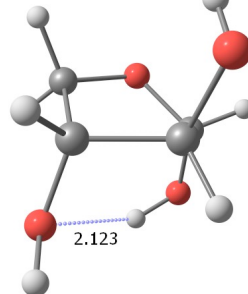
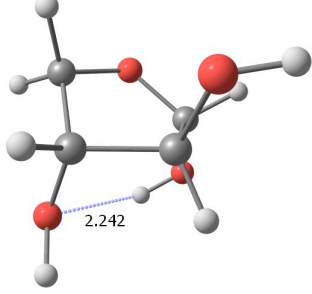
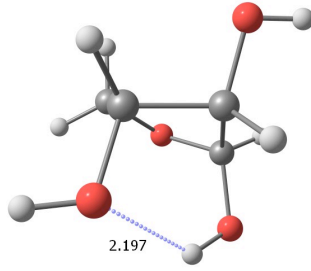
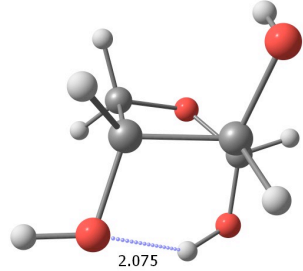
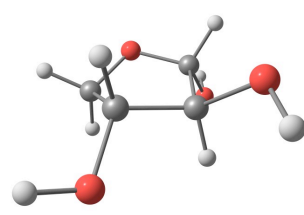
En la **Figura 4.1.2**, se muestran las estructuras de las formas furanosas para una energía relativa con respecto al mínimo global inferior a 10 kJ mol<sup>-1</sup>, obteniendo un total de 5, 9, 7 y 4 mínimos para la  $\alpha$ -D-eritrofuranosa, la  $\beta$ -D-eritrofuranosa, la  $\alpha$ -D-treofuranosa y la  $\beta$ -D-treofuranosa, respectivamente.

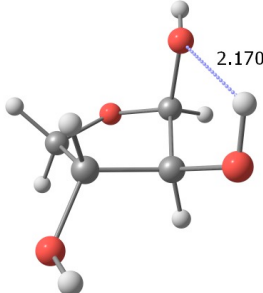
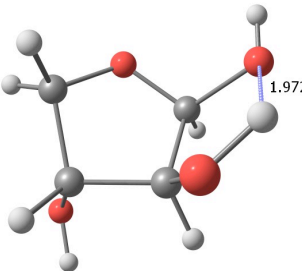
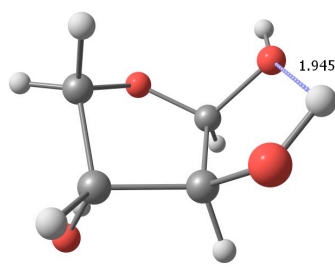
**Figura 4.1.2.** Estructuras en su forma furanosa para la D-eritrosa y la D-treosa, con energías relativas con respecto al mínimo global menores de 10 kJ mol<sup>-1</sup>, calculadas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). En paréntesis, energía relativa a nivel G3B3. Las líneas azules punteadas muestran la existencia de HBs descritos a través de AIM, con distancias en Å.

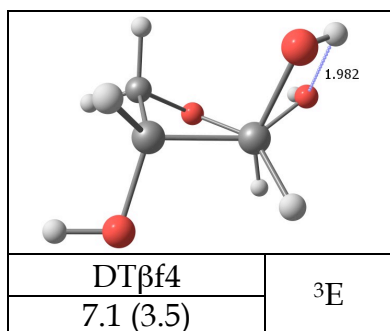
$\alpha$ -D-eritrofuranosa					
					
DEaf1	$^3T_2$	DEaf2	$E_2$	DEaf3	$^4E$
0.0 (0.0)		2.6 (1.5)		3.3 (5.4)	

			
DEαf4	$^1T_0$	DEαf5	$E_2$
4.9 (6.3)		7.3 (6.5)	

$\beta$ -D-eritrofuranoza			
			
DEβf1	$E_4$	DEβf2	$^2T_1$
0.0 (0.0)		1.3 (-0.5)	
			
DEβf3	$^2E$		$^2E$
1.5 (0.0)			
			
DEβf4	$^2E$	DEβf5	$^3T_4$
1.7 (0.0)		2.4 (2.7)	
			
DEβf6	$^0E$		$^0E$
2.5 (3.3)			
			
DEβf7	$E_2$		
5.7 (5.3)			

$\alpha$ -D-treofuranosa					
					
DTaf1	$E_2$	DTaf2	${}^1T_2$	DTaf3	$E_2$
0.0 (0.0)		0.1 (-0.6)		0.9 (0.4)	
					
DTaf4	${}^4T_3$	DTaf5	${}^1T_2$	DTaf6	$E_2$
5.8 (10.4)		5.9 (4.4)		7.0 (5.7)	
					
DTaf7	${}^3T_2$	DTaf8	${}^1T_2$	DTaf9	${}^4E$
7.4 (5.4)		8.6 (6.5)		9.7 (13.2)	

$\beta$ -D-treofuranosa					
					
DTbetaf1	${}^2E$	DTbetaf2	${}^3E$	DTbetaf3	${}^3T_4$
0.0 (0.0)		5.9 (3.4)		6.3 (2.1)	



En el caso de las formas furanosas, la presencia de HBs intramoleculares es muy frecuente para los mínimos de estabilidad menor de 10 kJ mol<sup>-1</sup>. Los grupos hidroxilo que participan en estas interacciones están sujetos a su localización en las caras *endo* y *exo*. Por ejemplo, en el caso de la α-D-eritrofuranoza, los tres grupos hidroxilo se encuentran en la misma cara, *endo*, por lo que es muy frecuente encontrar dos HBs en la mayoría de los mínimos. En el resto de los casos, sólo se encuentra, cuando lo hubiere, un HB. En los mínimos de baja estabilidad se describen, en raros casos, interacciones O··O asociadas con HB muy débiles, en donde, el camino de enlace es fuertemente desviado en cercanías del grupo OH dador.

A nivel B3LYP/6-311++G(d,p), las estructuras más estables corresponden a furanosas con conformación de anillo de tipo '*envelope*', a excepción de la α-D-eritrofuranoza, que es '*twist*' C3-*endo* C2-*exo* (<sup>3</sup>T<sub>2</sub>). En el resto, la conformación de anillo corresponde a E<sub>2</sub> para la α-D-treofuranoza, y <sup>2</sup>E para la β-D-eritrofuranoza y la β-D-treofuranoza. En general, el parámetro de pseudorrotación (*P*), indica una preferencia por la zona "sur" en la rueda de Altona-Sundaralingam.<sup>6</sup>

Las energías B3LYP y G3B3 para la α-D-eritrofuranoza y la β-D-treofuranoza, estiman la misma estructura como el mínimo más estable. No así en el caso de la α-D-treofuranoza y la β-D-eritrofuranoza, en donde el segundo mínimo B3LYP es el más estable G3B3, con conformaciones de anillo <sup>2</sup>T<sub>1</sub> y <sup>1</sup>T<sub>2</sub>, respectivamente.

En la **Tabla 4.1.1**, se comparan las energías relativas de todas las formas en virtud de las especies, D-eritrosa y D-treosa. Para la D-eritrosa, la forma



$\alpha$ -furanosa se muestra como la más estable para ambas metodologías, B3LYP y G3B3. Por otro lado, en la D-treosa, B3LYP predice que la forma más estable es la lineal, mientras que G3B3 indica que se trata de la  $\alpha$ -furanosa. Se han descrito en la literatura discrepancias de esta naturaleza entre ambas metodologías cuando se comparan estructuras abiertas y cíclicas.<sup>7,8</sup>

**Tabla 4.1.1.** Energía relativa en kJ mol<sup>-1</sup>, para las formas abiertas y cerradas más estables de D-eritrosa y D-treosa, obtenidas a niveles B3LYP/6-311++G(d,p) y G3B3. En paréntesis, poblaciones a nivel G3B3 en porcentaje.<sup>a</sup>

	Lineal		$\alpha$ -furanosa		$\beta$ -furanosa	
	B3LYP	G3B3	B3LYP	G3B3	B3LYP	G3B3
D-eritrosa	7.3	16.7 (0)	0.0	0.0 (91)	9.4	7.7 (9)
D-treosa	0.0	8.3 (1)	4.8	0.0 (69)	1.6	1.3 (29)

<sup>a</sup>Para el cálculo de poblaciones a nivel G3B3, se han tenido en cuenta todos los mínimos de cada configuración.

Los resultados experimentales para la eritrofuranoza obtenidos por el equipo de José Luis Alonso,<sup>9</sup> muestran que tanto para la forma  $\alpha$ - como para la  $\beta$ -, las estructuras detectadas coinciden con los mínimos más estables a nivel G3B3 obtenidos en este estudio conformacional. Los resultados de las constantes rotacionales  $A$ ,  $B$  y  $C$ , y de las componentes del momento dipolar  $\mu_a$ ,  $\mu_b$  y  $\mu_c$ , muestran unívocamente que los mínimos más estables coinciden con las estructuras  $E_2$ -cc y  ${}^2T_1$ -cc para las formas  $\alpha$ - y  $\beta$ -, respectivamente, donde 'cc' hace referencia al sentido '*counter-clockwise*'.

#### 4.1.2. Análisis AIM y NBO de las interacciones débiles

En las aldotetrosas D-eritrosa y D-treosa en fase gas, las interacciones débiles principales y más abundantes son los HBs intramoleculares.

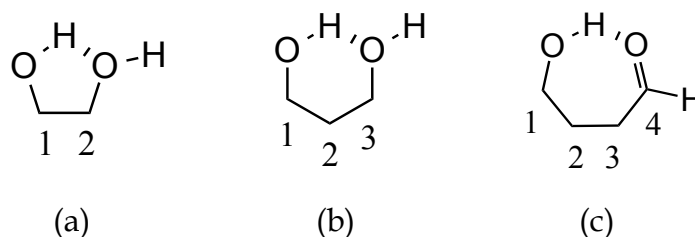
Desde la perspectiva topológica de la densidad electrónica, un HB se caracteriza por la presencia de un BCP asociado con un camino de enlace entre

un HBA y un HBD, en este caso, un átomo de oxígeno y un átomo de hidrógeno, respectivamente. En todos los casos encontramos HBs entre átomos de oxígeno e hidrógeno de grupos hidroxilo, y en las formas lineales, además, la posibilidad de que éstos pertenezcan al grupo aldehído terminal. En general, todos los átomos de oxígeno participan en la formación de HBs de mayor o menor estabilidad, a excepción del oxígeno del anillo de furanosa, que no se ha registrado en ninguno de los casos estudiados del presente apartado y a pesar de que sí se ha descrito su participación en otro tipo de azúcares como es, por ejemplo, el disacárido sacarosa.<sup>10</sup>

Así, en base al criterio AIM, los HBs en las aldotetrosas D-eritrosa y D-treosa están en un rango de distancia de entre 1.871 y 2.441 Å, y unos rangos de  $\rho$  y  $\nabla^2\rho$  en el BCP de entre 0.010 y 0.030 au, y 0.033 y 0.107 au, respectivamente. Estos valores están en buena consonancia con los intervalos propuestos hace casi dos décadas por Koch y Popelier en lo referente a la caracterización de HBs en base a los descriptores de la densidad electrónica.<sup>11</sup> Por otro lado, dichos intervalos, cuando se tienen en cuenta sólo las formas cíclicas, son ligeramente más acotados.

En base al número de átomos de carbono que separan a los grupos interactuantes en la formación del HB, podemos distinguir entre los tipos 1-2, 1-3 y 1-4 (ver **Esquema 4.1.1**).

**Esquema 4.1.1.** Tipos de interacciones en base a la separación en átomos de carbono de los grupos interactuantes: a) tipo 1-2; b) tipo 1-3; y c) tipo 1-4.



En la **Tabla 4.1.2**, se especifica el número de HBs según su tipo y para cada compuesto, en todos los mínimos calculados a nivel computacional B3LYP/6-311++G(d,p). Debido a las características estructurales de estos monosacáridos, las formas lineales registran HBs de los tres tipos, siendo los 1-3 mayoritarios, seguidos por los 1-2, y finalmente, por los 1-4, que son específicos de formas abiertas. Para la  $\alpha$ -D-eritrofuranosa, se describen HBs de tipo 1-2 y 1-3, mientras que para la  $\beta$ -D-eritrofuranosa y la  $\beta$ -D-treofuranosa, sólo de tipo 1-2, y para la  $\alpha$ -D-treofuranosa, sólo de tipo 1-3.

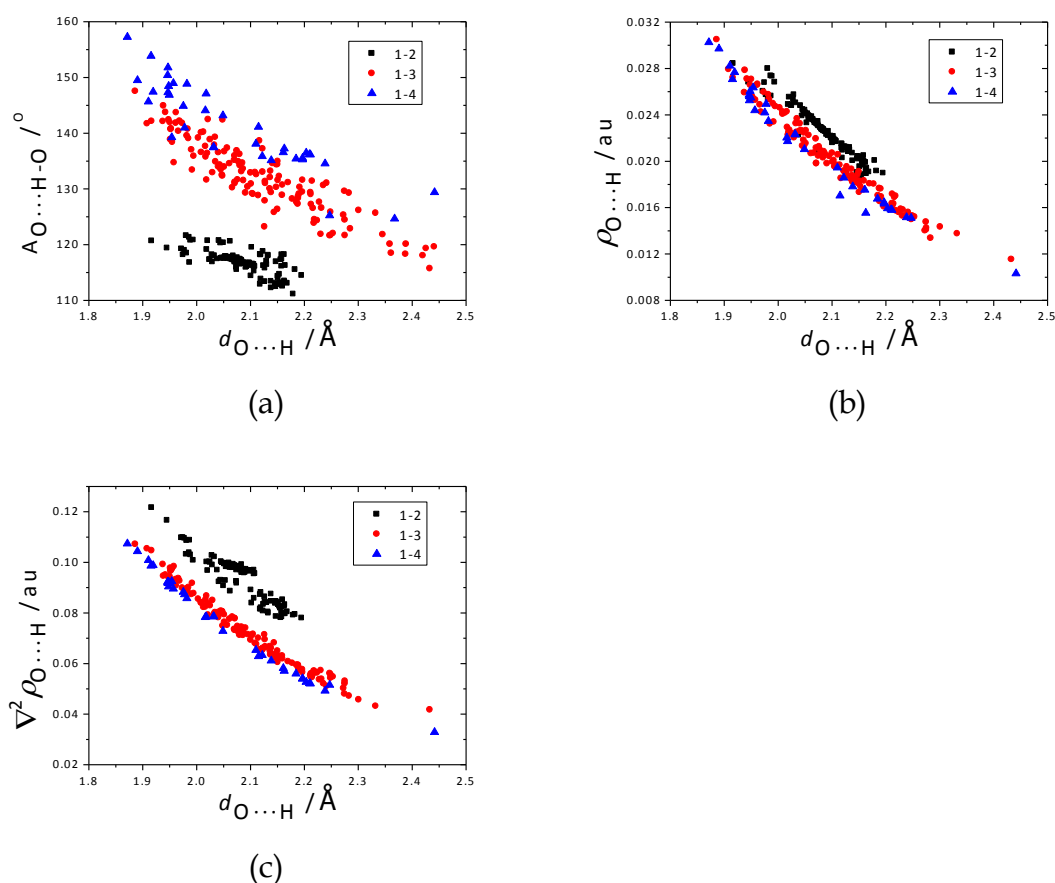
**Tabla 4.1.2.** Número de HBs según su tipo en las formas lineales y furanosas de D-eritrosa y D-treosa.

	HB 1-2	HB 1-3	HB 1-4
Lineal D-eritrosa	36	62	17
Lineal D-treosa	52	62	19
$\alpha$ -D-eritrofuranosa	18	4	—
$\beta$ -D-eritrofuranosa	10	—	—
$\alpha$ -D-treofuranosa	—	10	—
$\beta$ -D-treofuranosa	8	—	—

La representación del ángulo  $O \cdots H-O$  frente a la distancia  $O \cdots H$  de los HBs muestra que existe correlación proporcional cuasi-lineal directa entre ambas propiedades, es decir, HBs con distancias interatómicas más largas muestran por lo general ángulos geométricos de acción mayores. Mismamente, cuando se representan los descriptores de la densidad electrónica  $\rho$  y  $\nabla^2\rho$  en el BCP frente a la distancia interatómica, también existe una correlación de proporcionalidad directa y con comportamiento exponencial. Una característica importante en estas curvas (ver **Figura 4.1.3**) es que existe una separación clara entre dos grupos formados, por un lado, por las interacciones de tipo 1-2, y por otro, por las de tipo 1-3 y 1-4. La única diferencia entre las gráficas ángulo-distancia y descriptores AIM-distancia es su localización, es decir, los HBs tipo 1-2 se dan con ángulos geométricos más bajos que las 1-3 y las 1-4, debido a las

restricciones impuestas por el pseudo-anillo de cinco miembros en las primeras,<sup>12</sup> mientras que la densidad electrónica, así como su Laplaciana en el BCP tienen valores mayores en las 1-2 que en las 1-3 y 1-4 a una distancia dada. Estas relaciones están de acuerdo con trabajos previos focalizados en el estudio de este tipo de interacciones.<sup>13,14</sup>

**Figura 4.1.3.** Representación de: a) ángulo  $\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}$ , en  $^\circ$ ; b) densidad electrónica en el BCP,  $\rho$ , en au; y c) su Laplaciana en el BCP,  $\nabla^2\rho$ , en au, frente a la distancia  $\text{O}\cdots\text{H}$ , en  $\text{\AA}$ , para los HBs intramoleculares en los mínimos de D-eritrosa y D-treosa, calculados a nivel computacional B3LYP/6-311++G(d,p).



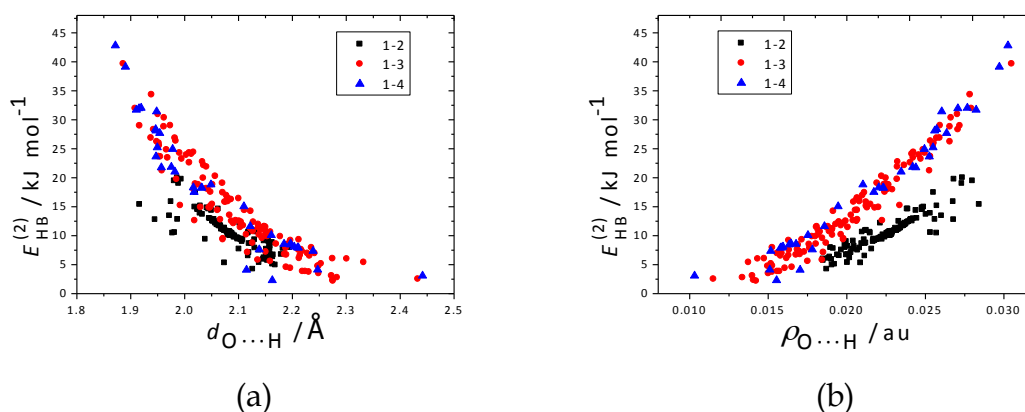
Los coeficientes de correlación,  $R^2$ , para la densidad electrónica *vs.* la distancia interatómica, presentan valores de 0.92, 0.98 y 0.98 para las interacciones de tipo 1-2, 1-3 y 1-4, respectivamente. Por otro lado, éstos son de 0.81, 0.98 y 0.99(7) para su Laplaciana.

Desde la perspectiva NBO, un HB se define como la interacción orbitálica  $\chi_{lp} \rightarrow \sigma^*(YH)$ , donde X e Y son, en general, átomos de electronegatividad mayor que la del H, y en nuestro caso  $X = Y = O$ . Así, la energía perturbativa NBO de segundo orden,  $E^{(2)}$ , para los HBs se encuentran en un rango de entre 4.2 y 20.0 kJ mol<sup>-1</sup> para las interacciones de tipo 1-2, de entre 2.2 y 39.6 kJ mol<sup>-1</sup> para las de tipo 1-3, y de entre 2.3 y 42.8 kJ mol<sup>-1</sup> para las de tipo 1-4.

La pregunta que se nos suscita en este momento es: ¿existe algún tipo de relación entre los valores de  $E^{(2)}$  obtenidos desde el análisis orbital NBO y los parámetros de naturaleza topológica AIM? La respuesta es afirmativa. Es decir, las interacciones descritas a través de las metodologías NBO y AIM, exhiben una correlación de proporcionalidad inversa exponencial entre  $E^{(2)}$  y la distancia interatómica, y de proporcionalidad directa exponencial entre  $E^{(2)}$  y  $\rho$  en el BCP (ver **Figura 4.1.4**). Estas gráficas muestran también una separación entre las interacciones de tipo 1-2 y las de tipo 1-3 y 1-4, siendo más difusa en la relación energía NBO-distancia que en la relación energía NBO-densidad electrónica. Al igual que en la gráfica ángulo  $O \cdots H-O$  *vs.* distancia  $O \cdots H$ , las interacciones de tipo 1-2 muestran valores de  $E^{(2)}$  más bajos para una distancia o densidad en el BCP dadas.

Es común en todos los casos de las **Figuras 4.1.3** y **4.1.4** que los intervalos de ángulo, distancia interatómica,  $\rho$  y  $\nabla^2\rho$  en el BCP y  $E^{(2)}$  sean mayores a medida que es mayor el número de átomos de carbono que separa a los grupos interactuantes en los HBs.

**Figura 4.1.4.** Representación de la energía perturbativa NBO de segundo orden,  $E^{(2)}$ , frente a: a) distancia  $O\cdots H$  en Å; y b) densidad electrónica en el BCP,  $\rho$ , en au, para los HBs intramoleculares en los mínimos de D-eritrosa y D-treosa, calculados a nivel computacional B3LYP/6-311++G(d,p).



## Bibliografía

- (1) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Popelier, P. L. A. *Carbohydr. Res.* **2012**, 358, 96.
- (2) Avilés-Moreno, J.-R.; Huet, T. R. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2008**, 858, 113.
- (3) Choudhary, A.; Kamer, K. J.; Raines, R. T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7933.
- (4) Curtiss, L. A.; Raghavachari, K.; Redfern, P. C.; Rassolov, V.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1998**, 109, 7764.
- (5) Baboul, A. G.; Curtiss, L. A.; Redfern, P. C.; Raghavachari, K. *J. Chem. Phys.* **1999**, 110, 7650.
- (6) Altona, C.; Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2333.
- (7) Alkorta, I.; Blanco, F.; Elguero, J.; Claramunt, R. M. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2863.
- (8) Alkorta, I.; Popelier, P. L. A. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 2933.
- (9) Cabezas, C.; Pena, I.; Daly, A. M.; Alonso, J. L. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10826.

- (10) Jaradat, D. M. M.; Mebs, S.; Chęcińska, L.; Luger, P. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 1480.
- (11) Koch, U.; Popelier, P. L. A. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 9747.
- (12) Solimannejad, M.; Massahi, S.; Alkorta, I. *Int. J. Quantum Chem.* **2011**, 111, 3057.
- (13) Alkorta, I.; Zborowski, K.; Elguero, J.; Solimannejad, M. *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110, 10279.
- (14) Mata, I.; Alkorta, I.; Molins, E.; Espinosa, E. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2442.





## 4.2. Estudio conformacional de las formas abiertas y cerradas de la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa en fase gas

La D-ribosa es una aldopentosa, es decir, un monosacárido en su forma aldehído compuesto por cinco átomos de carbono en su esqueleto principal (ver **Figura 2.5**). En su forma abierta, posee un grupo aldehído y cuatro grupos hidroxilo. Por otro lado, su ciclación puede conducir a anillos de cinco (furanosa) o seis miembros (piranosa). En las primeras, existe un total de tres grupos hidroxilo directamente unidos al anillo y un grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$  sobre el C4. En las segundas, los cuatro grupos hidroxilo están unidos directamente al anillo. En estas formas cíclicas, la orientación del grupo hidroxilo sobre el C1 hacia las caras *endo* o *exo* lleva consigo la existencia de los diastereoisómeros  $\alpha$ - y  $\beta$ -, respectivamente. La 2-deoxi-D-ribosa es el derivado reducido de la D-ribosa, el cual ha perdido el grupo OH sobre el C2.

En este apartado de **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**, se expone un detallado estudio conformacional de ambos azúcares en fase gas a nivel B3LYP y M06-2X/6-311++G(d,p), tanto de sus formas abiertas como furanasas y piranasas, a la par que se expone un estudio topológico (AIM) y orbital (NBO) sobre las interacciones débiles por puentes de hidrógeno (HB) que se dan a nivel intramolecular.<sup>1</sup>

### 4.2.1. Conformación y energía de los mínimos

A lo largo de este apartado se usarán una serie de abreviaturas para las diferentes formas de los carbohidratos aquí estudiados. Así, dDR, dDR $\alpha$ f, dDR $\beta$ f, dDR $\alpha$ p, y dDR $\beta$ p corresponden con 2-desoxi-D-ribosa en su forma lineal,  $\alpha$ -2-desoxi-D-ribofuranosa,  $\beta$ -2-desoxi-D-ribofuranosa,  $\alpha$ -2-desoxi-D-ribopiranosa y  $\beta$ -2-desoxi-D-ribopiranosa, respectivamente. Mismamente, DR, DR $\alpha$ f, DR $\beta$ f, DR $\alpha$ p y DR $\beta$ p corresponden con D-ribosa en su forma lineal,

$\alpha$ -D-ribofuranosa,  $\beta$ -D-ribofuranosa,  $\alpha$ -D-ribopiranososa y  $\beta$ -D-ribopiranososa, respectivamente.

El estudio conformacional de los mínimos para la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa se ha llevado a cabo mediante el empleo de dos funcionales: B3LYP y M06-2X. Para las formas abiertas de 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa, se ha evaluado un 'set' de estructuras iniciales por combinación de sus enlaces rotantes en las conformaciones  $g'$ ,  $g$  y  $t$ . De esa manera, tenemos un total de  $3^7 = 2187$  y  $3^8 = 6561$  estructuras iniciales, respectivamente. Para las formas furanosas, el número de estructuras iniciales corresponde a la combinación de 20 estructuras límite de anillo (10 de tipo 'envelope' y 10 de tipo 'twist') junto con 4 y 5 enlaces rotantes de los grupos hidroxilo, es decir,  $20 \cdot 3^4 = 1620$  y  $20 \cdot 3^5 = 4860$ , para 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa, en cada caso. Mismamente, para las formas piranosas, tenemos 38 estructuras límite de anillo (2 de tipo 'chair', 12 de tipo 'half-chair', 6 de tipo 'skew', 6 de tipo 'boat' y 12 de tipo 'envelope'), junto con 3 y 4 enlaces rotantes de los grupos hidroxilo, es decir,  $38 \cdot 3^3 = 1016$  y  $38 \cdot 3^4 = 3078$  estructurales iniciales para 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa, respectivamente. La **Tabla 4.2.1**, recoge el número total de mínimos obtenidos para cada forma (lineal,  $\alpha$ - y  $\beta$ -furanosa, y  $\alpha$ - y  $\beta$ -piranososa) y también el número de estructuras más estables (con energía relativa menor a 5 kJ mol<sup>-1</sup>). En ambos casos, se obtienen valores similares, y al igual que el caso de las aldotetrosas D-eritrosa y D-treosa,<sup>2</sup> las formas furanosas y piranosas presentan un menor número de mínimos que los de la PES de las formas abiertas, debido a las restricciones impuestas por los anillos de cinco y seis miembros. Por otro lado, el número de mínimos obtenidos en este estudio es mayor que en otros estudios previos sobre estas moléculas.<sup>3-5</sup> Esto es debido al procedimiento de evaluación de un cuantioso 'set' de estructuras iniciales que permiten una exploración completa de los mínimos de la PES (ver **CAPÍTULO 3**).

**Tabla 4.2.1.** Número de mínimos para las diferentes formas de 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa a los niveles B3LYP/6-311++G(d,p) y M06-2X/6-311++G(d,p).

	2-desoxi-D-ribosa				D-ribosa			
	B3LYP		M06-2X		B3LYP		M06-2X	
	Total	< 5 <sup>a</sup>	Total	< 5 <sup>a</sup>	Total	< 5 <sup>a</sup>	Total	< 5 <sup>a</sup>
Lineal	450	3	445	3	639	7	650	9
αf	55	3	59	2	46	1	46	1
βf	64	10	66	4	53	5	51	3
αp	69	9	72	5	72	5	73	4
βp	74	10	82	10	74	4	77	4

<sup>a</sup>Con energía relativa < 5 kJ mol<sup>-1</sup>.

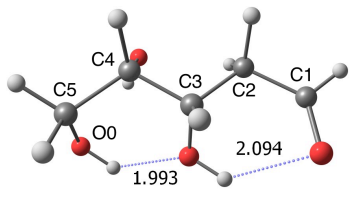
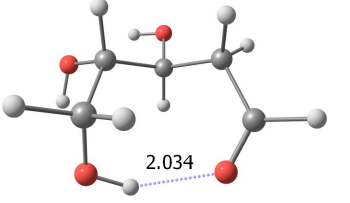
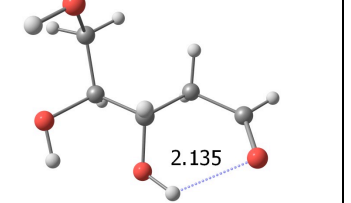
En la **Figura 4.2.1**, se recogen las estructuras con energía relativa menor de 5 kJ mol<sup>-1</sup> para las formas lineales de 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa a nivel computacional M06-2X/6-311++G(d,p). La discusión de los resultados en el presente apartado se centrará en el análisis conformacional derivado del empleo de dicho funcional y conjunto de funciones de base.

Así, la forma lineal de 2-desoxi-D-ribosa presenta 3 mínimos con energía relativa menor de 5 kJ mol<sup>-1</sup>. El mínimo más estable presenta una conformación *tt* de los ángulos diedros  $\varphi_1$  y  $\varphi_2$  de su esqueleto carbonado, mientras que para el segundo más estable ( $E_{rel} = 2.8$  kJ mol<sup>-1</sup>), dicha conformación es *gg'*. Esta estructura compacta ha sido descrita en la literatura como una forma reactiva en el proceso de formación de hemiacetales interno en su conducción hacia la forma piranosa.<sup>6</sup> Asimismo, esta configuración está estabilizada por la presencia de un HB entre el grupo hidroxilo adjunto al C5 y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo sobre el C1.

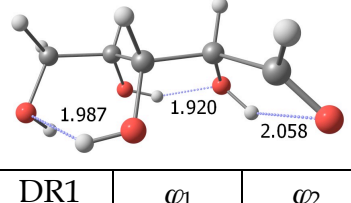
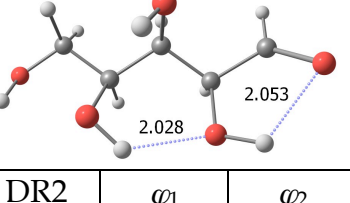
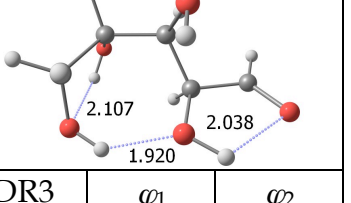
La forma lineal de D-ribosa presenta un total de 9 mínimos con energía relativa menor de 5 kJ mol<sup>-1</sup>. La mayoría de dichas estructuras de mayor estabilidad energética exhibe al menos uno de sus ángulos diedros  $\varphi_1$  y  $\varphi_2$  con una conformación *t*. La primera estructura compacta (*gg*) corresponde al sexto mínimo en el '*ranking*' de energía ( $E_{rel} = 3.2$  kJ mol<sup>-1</sup>). Dicha estructura presenta

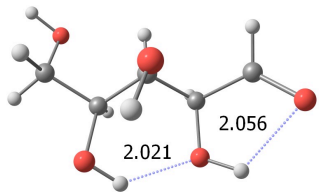
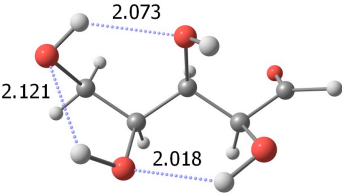
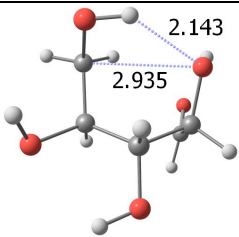
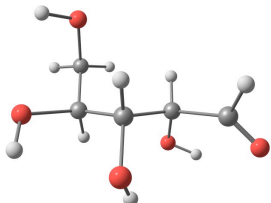
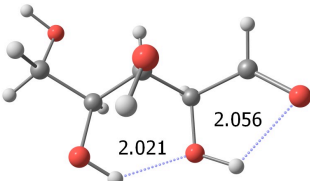
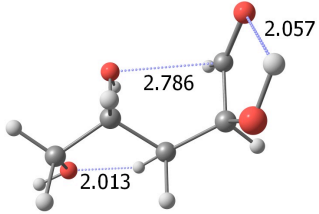
un HB entre los grupos hidroxilo adjuntos a C2 y C4, y un enlace  $O \cdots C$  entre el grupo hidroxilo en C2 y el átomo de carbono C4. El grafo molecular AIM revela que el camino de enlace de este último, parte del átomo de oxígeno y finalmente sufre una fuerte desviación en proximidades del BCP, perdiendo su direccionalidad hacia el átomo de hidrógeno para finalmente converger sobre dicho C4. Esta entidad topológica está asociada con un HB muy débil. Por otro lado, el mínimo noveno ( $E_{rel} = 3.9 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), presenta una conformación *gt* en su esqueleto carbonado y una interacción entre el grupo hidroxilo sobre el C4 y el carbono  $sp^2$  C1, y es considerada como una estructura precursora de la formación de furanosas. Una interacción similar se ha descrito recientemente en el ácido salicílico.<sup>7</sup>

**Figura 4.2.1.** Estructuras en su forma abierta para la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa, con energías relativas con respecto al mínimo global menores de  $5 \text{ kJ mol}^{-1}$ , calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p). Ángulos diedros,  $\varphi_1$  y  $\varphi_2$ , en  $^\circ$ . Las líneas azules punteadas muestran la existencia de HBs descritos a través de AIM, con distancias en Å.

Formas abiertas de 2-desoxi-D-ribosa								
								
dDR1	$\varphi_1$	$\varphi_2$	dDR2	$\varphi_1$	$\varphi_2$	dDR3	$\varphi_1$	$\varphi_2$
0.0	-180	172	2.8	88	-63	4.4	-176	-63

Formas abiertas de D-ribosa								
								
DR1	$\varphi_1$	$\varphi_2$	DR2	$\varphi_1$	$\varphi_2$	DR3	$\varphi_1$	$\varphi_2$
0.0	-175	-175	0.6	-166	-171	0.6	166	60

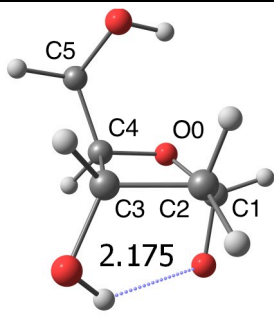
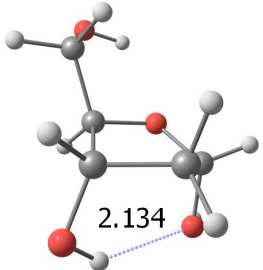
								
DR4	$\varphi_1$	$\varphi_2$	DR5	$\varphi_1$	$\varphi_2$	DR6	$\varphi_1$	$\varphi_2$
1.3	58	162	2.6	165	174	3.2	-51	-54
								
DR7	$\varphi_1$	$\varphi_2$	DR8	$\varphi_1$	$\varphi_2$	DR9	$\varphi_1$	$\varphi_2$
3.4	179	-60	3.9	-173	-166	3.9	-58	-165

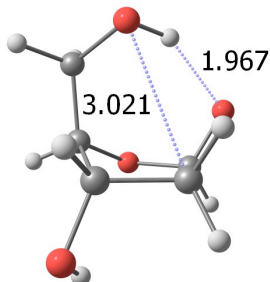
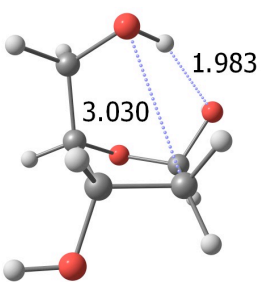
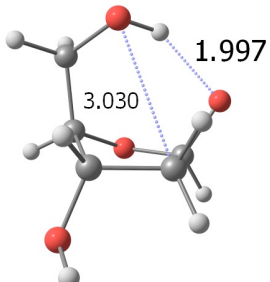
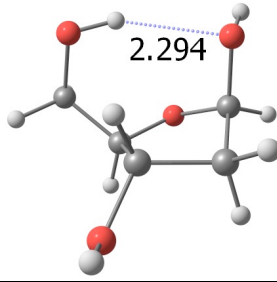
Para el caso de la  $\alpha$ - y 2-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosa, el número total de mínimos con energía relativa menor de 5 kJ mol<sup>-1</sup> es de 2 y 4, respectivamente (ver **Figura 4.2.2**). Para el diastereoisómero  $\alpha$ -, el primer y el segundo mínimo más estables ( $E_{rel} = 3.1$  kJ mol<sup>-1</sup>) poseen conformaciones de anillo  ${}^2T_1$  y  ${}^2E$ , en cada caso. Ambos mínimos son muy similares, por un lado porque sus conformaciones de anillo se encuentran muy próximas en la rueda de Altona-Sundaralingam,<sup>8,9</sup> y por otro, por la presencia de un mismo HB entre los grupos hidroxilo de la cara *exo*. Para el diastereoisómero  $\beta$ -, los tres primeros mínimos del 'ranking' energético ( $E_{rel} = 1.3$  y 1.6 kJ mol<sup>-1</sup>), exhiben una conformación de anillo  ${}^4E$  que facilita la interacción entre los grupos hidroxilo sobre la cara *endo*, a la par que una interacción O...C similar a la descrita previamente para el mínimo DR6. Por último, el cuarto mínimo ( $E_{rel} = 3.1$  kJ mol<sup>-1</sup>) presenta un HB de larga distancia (2.294 Å) entre los grupos hidroxilo de la cara *endo*. Sin embargo, no se observa ninguna interacción O...C como en el caso de los estructuras anteriores debido a la lejanía entre ambos grupos interactuantes impuesta por la conformación de anillo  $E_2$ .

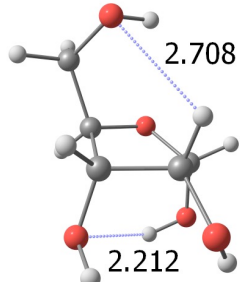
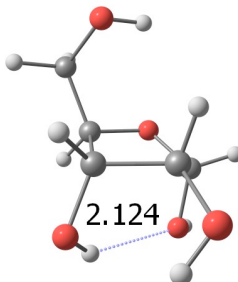
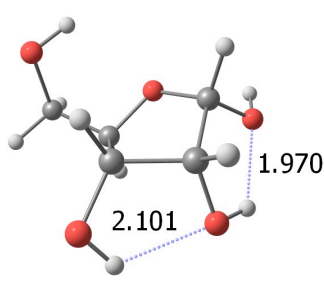
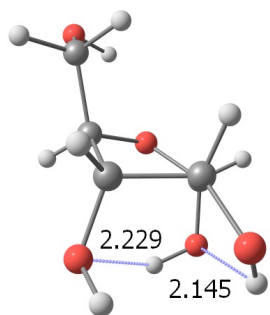
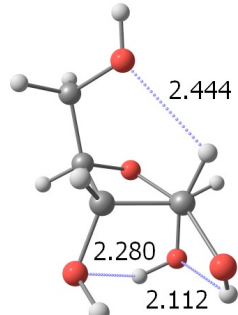
Para la  $\alpha$ - y  $\beta$ -D-ribofuranosa, el número total de mínimos con energía relativa menor de 5 kJ mol<sup>-1</sup> es de 5 y 10, respectivamente (ver **Figura 4.2.2**). El diastereoisómero  $\alpha$ - presenta una conformación de anillo  ${}^2T_1$  para el primer y segundo mínimo más estables ( $E_{rel} = 2.5$  kJ mol<sup>-1</sup>), y la conformación próxima  ${}^2E$

en la rueda de Altona-Sundaralingam para el cuarto y quinto mínimo ( $E_{rel} = 4.3$  y  $4.7$  kJ mol<sup>-1</sup>). Estas cuatro estructuras presentan un HB en los grupos hidroxilo soportados sobre los carbonos C1 y C3 de la cara *exo*. Además, en los mínimos primero y quinto, se recoge un HB CH $\cdots$ O entre la parte C2H y el átomo de oxígeno sobre el grupo CH<sub>2</sub>OH. El tercer mínimo ( $E_{rel} = 4.0$  kJ mol<sup>-1</sup>), que presenta una conformación de anillo <sup>3</sup>T<sub>4</sub>, exhibe una cadena de HBs entre los grupos hidroxilo sobre C3, C2 y C1. Por otro lado, los mínimos para el diastereoisómero β- pueden clasificarse en tres grupos: i) el primer, segundo, cuarto, sexto y octavo mínimo, presentan las conformaciones de anillo similares E<sub>2</sub> y <sup>1</sup>T<sub>2</sub>, que facilitan la existencia de HBs entre los grupos hidroxilo de la misma cara (a excepción del último caso); ii) el tercer y séptimo mínimo tienen una conformación de anillo <sup>3</sup>T<sub>2</sub>, dándose en este primer caso un HB entre los grupos CH<sub>2</sub>OH e hidroxilo sobre el C3, es decir, entre grupos OH sobre las diferentes caras *exo* y *endo*, respectivamente; y iii) el quinto y décimo mínimo poseen conformaciones de anillo similares <sup>4</sup>T<sub>3</sub> y <sup>4</sup>E, en cada caso, con HBs similares a los descritos en el caso (i), y un HB adicional de tipo CH $\cdots$ O, entre las partes C2H y CH<sub>2</sub>OH sobre la cara *exo*.

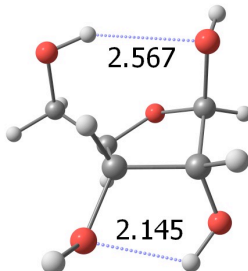
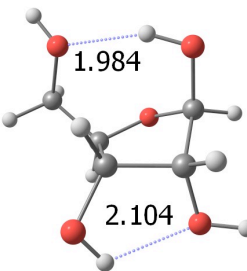
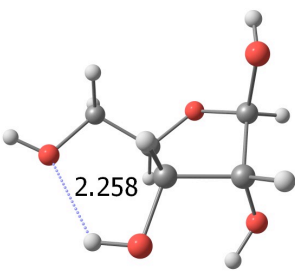
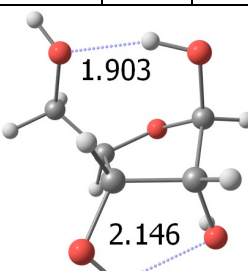
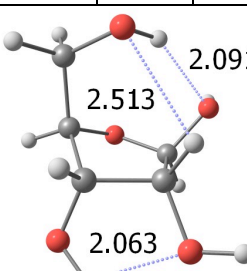
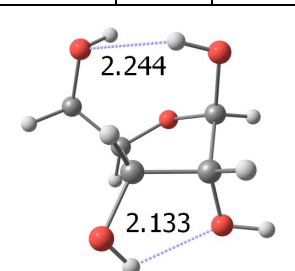
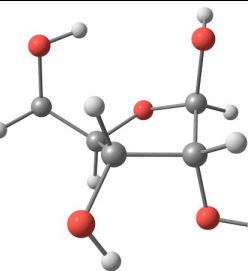
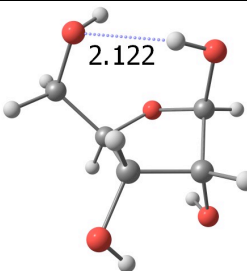
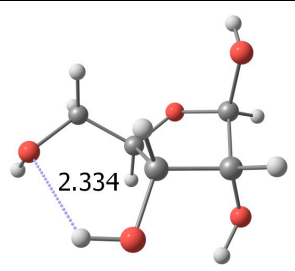
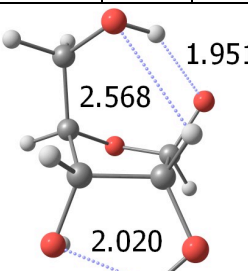
**Figura 4.2.2.** Estructuras en su forma furanosa para la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa, con energías relativas con respecto al mínimo global menores de 5 kJ mol<sup>-1</sup>, calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p). Parámetro Q o amplitud de empaquetamiento, en Å. Las líneas azules punteadas muestran la existencia de HBs descritos a través de AIM, con distancias en Å.

2-desoxi-α-D-ribofuranosa					
					
dDRαf1	<sup>2</sup> T <sub>1</sub>	Q	dDRαf2	<sup>2</sup> E	Q
0.0		0.383	3.1		0.384

2-desoxi-β-D-ribofuranosa								
								
dDRβf1	4E	Q	dDRβf2	4E	Q	dDRβf3	4E	Q
0.0		0.347	1.3		0.310	1.6		0.303
								
dDRβf4	E <sub>2</sub>	Q						
3.1		0.349						

α-D-ribofuranosa									
									
DRαf1	<sup>2</sup> T <sub>1</sub>	Q	DRαf2	<sup>2</sup> T <sub>1</sub>	Q	DRαf3	<sup>3</sup> T <sub>4</sub>	Q	
0.0		0.371	2.5		0.411	4.0		0.384	
									
DRαf4	<sup>2</sup> E	Q	DRαf5	<sup>2</sup> E	Q				
4.3		0.372	4.7		0.358				



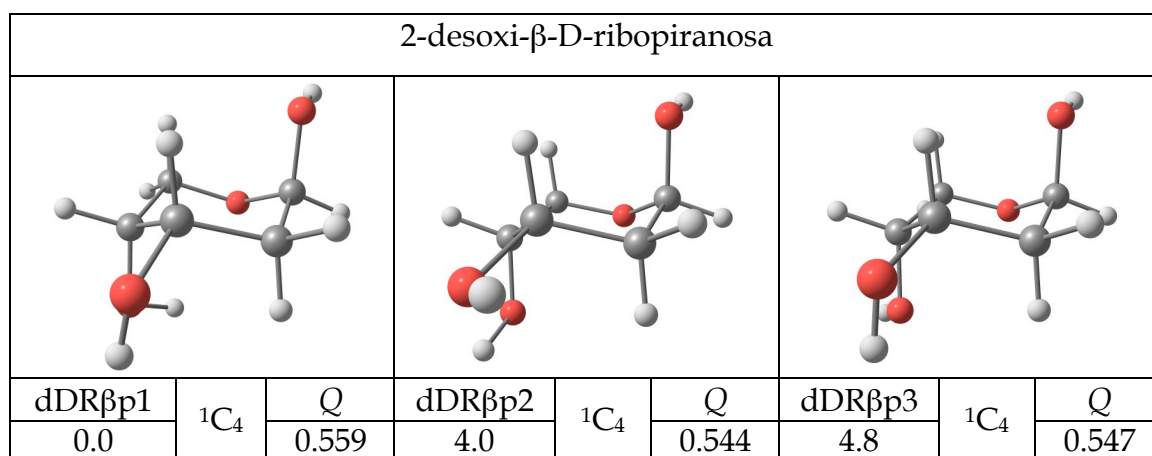
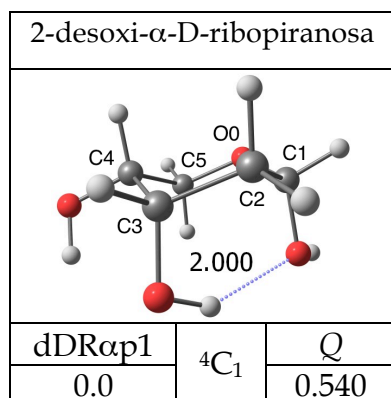
β-D-ribofuranosa								
								
DRβf1	E <sub>2</sub>	Q	DRβf2	E <sub>2</sub>	Q	DRβf3	<sup>3</sup> T <sub>2</sub>	Q
0.0		0.369	1.1		0.381	1.2		0.387
								
DRβf4	<sup>1</sup> T <sub>2</sub>	Q	DRβf5	<sup>4</sup> T <sub>3</sub>	Q	DRβf6	E <sub>2</sub>	Q
2.1		0.415	2.2		0.314	3.0		0.382
								
DRβf7	<sup>3</sup> T <sub>2</sub>	Q	DRβf8	<sup>1</sup> T <sub>2</sub>	Q	DRβf9	<sup>3</sup> T <sub>2</sub>	Q
3.6		0.376	3.7		0.414	4.2		0.390
								
DRβf10	<sup>4</sup> E	Q						
4.6		0.363						

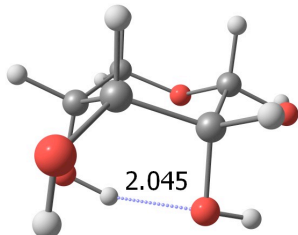
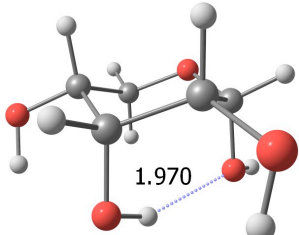
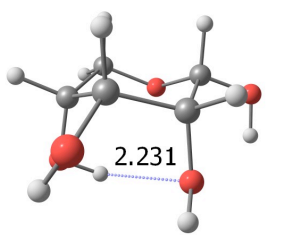
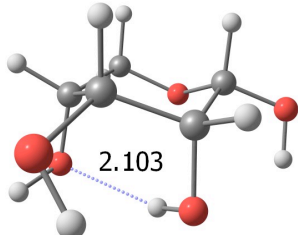
Finalmente, para la  $\alpha$ -2-desoxi-D-ribopiranos,  $\beta$ -2-desoxi-D-ribopiranos,  $\alpha$ -D-ribopiranos y  $\beta$ -D-ribopiranos, se obtiene un total de 1, 3, 4 y 4 mínimos con energía relativa menor de 5 kJ mol<sup>-1</sup> (ver **Figura 4.2.3**), respectivamente. Una de las características más importantes de estos carbohidratos de tipo

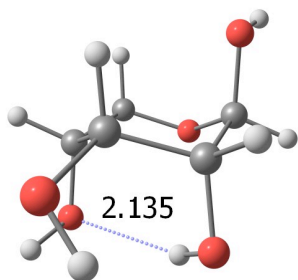
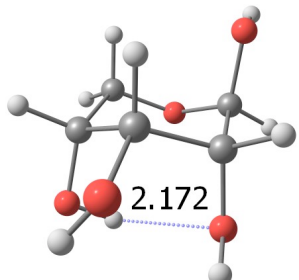
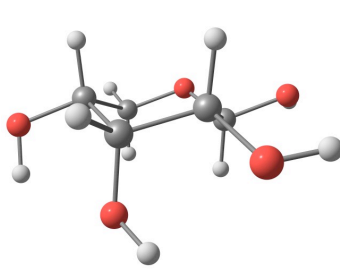
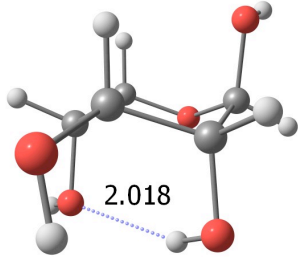


piranosa es una constante presencia de conformaciones de anillo de tipo 'chair' ( ${}^1C_4$  o  ${}^4C_1$ ) en buena parte de la zona superior del 'ranking' energético. De hecho, para la  $\alpha$ -2-desoxi-D-ribopiranos, la primera conformación de anillo no 'chair' que aparece se da a una energía relativa de 9.8 kJ mol<sup>-1</sup> (décimo mínimo), en concreto, de tipo 'skew'  ${}^1S_5$ . En base a si la conformación de anillo es  ${}^1C_4$  o  ${}^4C_1$ , encontramos que existirán HBs entre los grupos hidroxilo sobre C2 y C4, o C1 y C3, respectivamente. Sólo la  $\beta$ -2-desoxi-D-ribopiranos no presenta ningún tipo de interacción débil intramolecular.

**Figura 4.2.3.** Estructuras en su forma piranosa para la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa, con energías relativas con respecto al mínimo global menores de 5 kJ mol<sup>-1</sup>, calculadas a nivel M06-2X/6-311++G(d,p). Parámetro Q o amplitud de empaquetamiento, en Å. Las líneas azules punteadas muestran la existencia de HBs descritos a través de AIM, con distancias en Å.



$\alpha$ -D-ribopiranososa								
								
DRap1	${}^1C_4$	$Q$	DRap2	${}^4C_1$	$Q$	DRap3	${}^1C_4$	$Q$
0.0		0.567	0.5		0.548	1.1		0.560
								
DRap4	${}^1C_4$	$Q$						
1.7		0.562						

$\beta$ -D-ribopiranososa								
								
DR $\beta$ p1	${}^1C_4$	$Q$	DR $\beta$ p2	${}^1C_4$	$Q$	DR $\beta$ p3	${}^4C_1$	$Q$
0.0		0.543	0.5		0.542	1.9		0.570
								
DR $\beta$ p4	${}^1C_4$	$Q$						
4.6		0.555						

Las poblaciones de Boltzmann en porcentaje para la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa se encuentran en la **Tabla 4.2.2**.

Centrándonos en la D-ribosa, a temperatura ambiente, ( $T = 298.16$  K): i) ambos funcionales (B3LYP y M06-2X), proporcionan una mayoría de formas

piranosas ( $\alpha$ - y  $\beta$ -); ii) la ratio  $\beta$ : $\alpha$  en dichas piranosas se estima en 1.6:1 y 1.2:1 para los funcionales B3LYP y M06-2X, respectivamente; y iii) B3LYP proporciona una población de 8.2%, 3.4% y 0.6% para las formas lineal,  $\alpha$ -furanosa, y  $\beta$ -furanosa, mientras que para M06-2X éstas son de 0.0%, 0.2% y 0.0%, respectivamente. Asimismo, para la 2-desoxi-D-ribosa: i) la forma  $\alpha$ -piranosa es mayoritaria para ambos funcionales pero en cantidades dispares entre sí, 58.4% a nivel B3LYP y 88.2% a nivel M06-2X; ii) el porcentaje de forma  $\beta$ -piranosa es similar en ambos casos, 13.8% y 10.9%, respectivamente; y iii) B3LYP ofrece una cantidad de forma lineal del 20.4% mientras que M06-2X estima su población en 0.0%.

A 0 K, las poblaciones a nivel M06-2X son similares a las obtenidas a temperatura ambiente para ambas especies. No así en el caso de B3LYP, en que se constata una disminución de la forma  $\alpha$ -piranosa y un aumento de la  $\beta$ -piranosa para la D-ribosa, ocurriendo lo contrario en la 2-desoxi-D-ribosa. Por otro lado, B3LYP estima en 0.0% la población de formas lineales a esta temperatura. Para ambos funcionales, la población de formas furanosas ( $\alpha$ - y  $\beta$ -) sigue siendo minoritaria a 0 K, encontrando incluso una disminución con respecto a las poblaciones a temperatura ambiente.

Comparando nuestros resultados para la D-ribosa derivados del análisis teórico a nivel DFT con los de Cocinero *et al.*,<sup>3</sup> pueden destacarse los siguientes puntos: i) las ratios  $\beta$ : $\alpha$  en las formas piranosas se estiman en 1.6:1 y 1.2:1 para los funcionales B3LYP y M06-2X a temperatura ambiente, y 1.5:1 a 0 K para ambos funcionales, coincidiendo con los resultados MP2 de Cocinero, derivados de su estudio experimental; y ii) Cocinero no estima población de formas lineales y furanosas (menores de un 1%) en la D-ribosa, lo que concuerda con los nuestros a nivel M06-2X.

**Tabla 4.3.2.** Poblaciones de Boltzmann<sup>a</sup> en porcentaje para la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa a niveles B3LYP/6-311++G(d,p) y M06-2X/6-311++G(d,p). Cálculos en base al conjunto total de mínimos obtenidos para cada funcional ( $T = 298.16$  y  $0$  K).

	2-desoxi-D-ribosa				D-ribosa			
	B3LYP		M06-2X		B3LYP		M06-2X	
	t. a. <sup>b</sup>	0 K	t. a. <sup>b</sup>	0 K	t. a. <sup>b</sup>	0 K	t. a. <sup>b</sup>	0 K
Lineal	20.4	0.5	0.0	0.0	8.2	0.3	0.0	0.0
$\alpha$ f	6.2	2.4	0.8	0.3	3.4	1.5	0.2	0.1
$\beta$ f	1.2	0.4	0.1	0.0	0.6	0.2	0.0	0.0
$\alpha$ p	58.4	87.4	88.2	93.2	33.5	39.0	45.0	40.0
$\beta$ p	13.8	9.3	10.9	6.5	54.3	59.0	54.8	59.9

<sup>a</sup> $K = -RT \ln E_{rel}$ , donde  $K$  es la relación de poblaciones,  $R$  la constante de los gases ideales,  $T$  la temperatura y  $E_{rel}$  la energía relativa.

<sup>b</sup>t.a. significa temperatura ambiente,  $T = 298.16$  K.

#### 4.2.2. Análisis AIM y NBO de las interacciones débiles

El análisis conformacional de los carbohidratos 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa y su concerniente estudio de las interacciones débiles de naturaleza intramolecular, se ha evaluado desde las perspectivas ofrecidas por AIM y NBO. Encontramos dos tipos principales de interacciones débiles: i) HBs de tipo  $O \cdots HO$  y  $CH \cdots O$ ; y ii) interacciones de tipo  $O \cdots C$ .<sup>7,10-12</sup> Además, en algunos casos se han descrito interacciones  $H \cdots H$ <sup>13</sup> (un total de 19 caminos de enlace) cuyo análisis se escapa del objetivo del presente apartado.

Como para el caso de las aldotetrosas D-eritrosa y D-treosa,<sup>2</sup> los HBs pueden clasificarse en base al número de átomos de carbono que separan a los grupos interactuantes en la formación del HB (ver **Esquema 4.1.1**). Así, en las aldopentosas podemos distinguir entre los tipos 1-2, 1-3, 1-4 y 1-5, estas últimas sólo descritas en las formas lineales al interaccionar los grupos aldehído e hidroxilo terminales sobre C1 y C5, respectivamente.

El número de HBs intramoleculares en todos los mínimos para la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa asciende a 1529 interacciones, de las cuales 457 son de tipo 1-2, 761 de tipo 1-3, 264 de tipo 1-4 y 47 de tipo 1-5. El número de interacciones de tipo 1-2 en las formas lineales es mayor en proporción que en las formas cíclicas. Esto es debido a las restricciones geométricas impuestas por el anillo, a la par que en las formas lineales emergen mayores fuerzas cuando los HBs se dan entre el grupo hidroxilo sobre el C2 y la parte aldehído C1HO, ésta última además con mayor libertad conformacional. Mismamente a lo observado para la D-eritrosa y la D-treosa, en el caso de las furanosas no se registran interacciones HB donde participa el átomo O0 del ciclo.<sup>2</sup> Esto no sucede así para las piranosas, dándose éstas en mínimos de energía relativa mayor de 5 kJ mol<sup>-1</sup>.

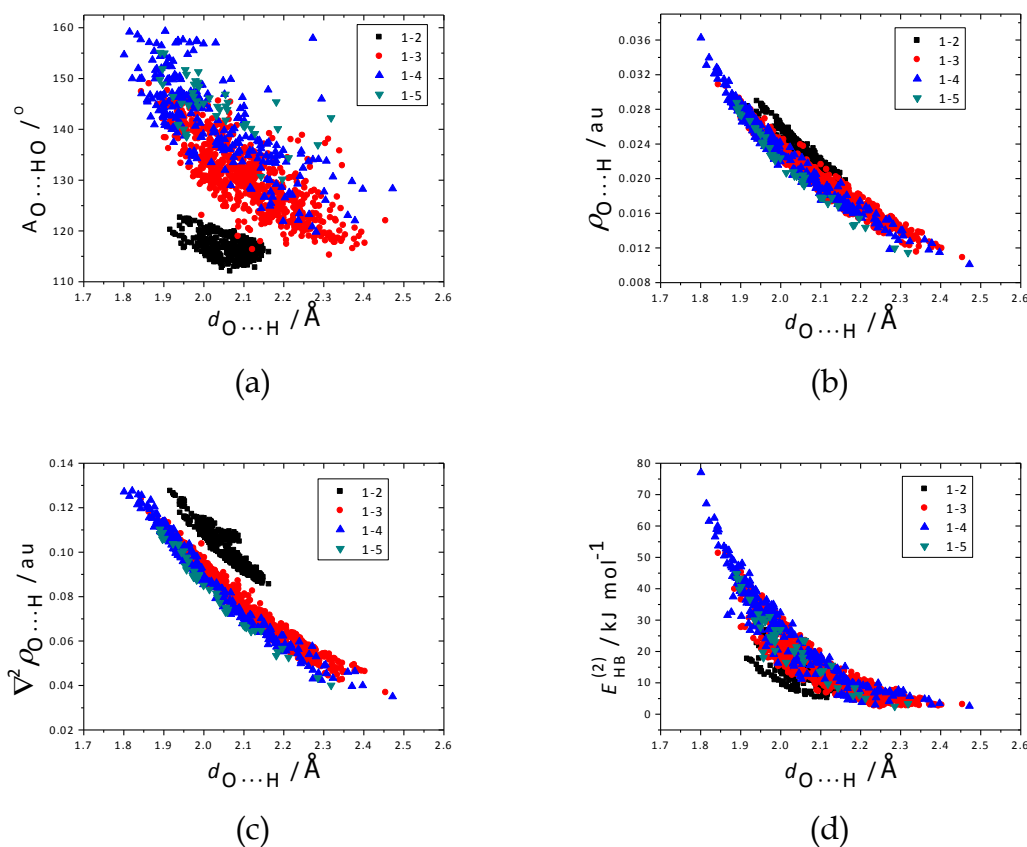
En base al criterio AIM, los HBs tienen distancias con intervalos de entre 1.801 y 2.403 Å, 1.903 y 2.472 Å, y 1.845 y 2.349 Å para las formas lineales, piranosa y furanosa, respectivamente. Por otro lado, la densidad electrónica y su Laplaciana en el BCP están entre los 0.010 y 0.036 au, y 0.035 y 0.128 au, en todos los casos. Estos valores están de acuerdo con los intervalos propuestos por Koch y Popelier sobre caracterización de HBs en base a descriptores de la densidad electrónica.<sup>14</sup>

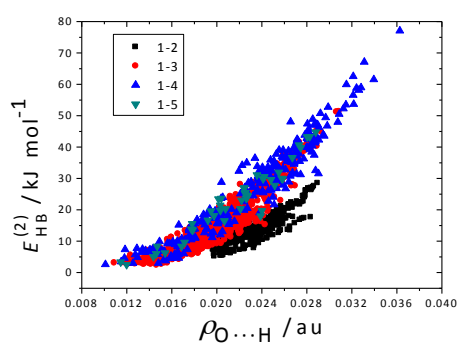
Como puede verse en la **Figura 4.2.4**, encontramos que existe correlación entre: a) ángulo O··H-O; b) densidad electrónica en el BCP,  $\rho$ ; c) su Laplaciana en el BCP,  $\nabla^2\rho$ ; d) energía perturbativa NBO de segundo orden,  $E^{(2)}$ , frente a la distancia O··H; y los valores de  $E^{(2)}$  frente a: e)  $\rho$  en el BCP; y f)  $\nabla^2\rho$  en el BCP. En todos los casos existe una clara separación entre las interacciones de tipo 1-2 y el resto. Por otro lado, el rango de distancia en éstas es mucho menor que en las de tipo 1-3, 1-4 y 1-5, lo que pone de manifiesto las restricciones que sufre este tipo de HBs como consecuencia de la formación de pseudo-anillos de cinco miembros. Otra de las características importantes de estas gráficas es que, tal y como se vio en el apartado anterior dedicado al análisis conformacional de aldotetrosas, existe correlación no sólo entre variables de la densidad electrónica u orbitálicas frente a variables geométricas, sino además, entre

variables de la densidad electrónica y orbitálicas como es el caso de (e)  $E^{(2)}$  vs.  $\rho$  y (f)  $E^{(2)}$  vs.  $\nabla^2\rho$ .

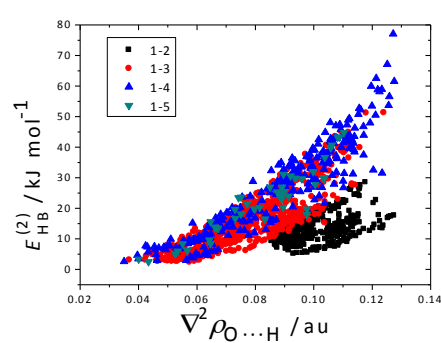
En los casos (b)  $\rho$  vs.  $d$  y (c)  $\nabla^2\rho$  vs.  $d$ , se obtienen los mejores coeficientes de correlación, con valores de 0.82, 0.97, 0.98 y 0.99 para la densidad electrónica, y 0.82, 0.97, 0.98 y 0.99 para su Laplaciana, para las interacciones de tipo 1-2, 1-3, 1-4 y 1-5, respectivamente. El valor de los descriptores de la densidad electrónica es menor a medida que crece el tamaño de los pseudo-anillos formados en los HBs.<sup>15</sup> Estas correlaciones están en buen acuerdo con análisis previos.<sup>16,17</sup>

**Figura 4.2.4.** Representación de: a) ángulo  $\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}$ , en  $^\circ$ ; b) densidad electrónica en el BCP,  $\rho$ , en au; c) su Laplaciana en el BCP,  $\nabla^2\rho$ , en au; d) energía perturbativa NBO de segundo orden,  $E^{(2)}$ , en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , frente a la distancia  $\text{O}\cdots\text{H}$ , en  $\text{\AA}$ ; y valores de  $E^{(2)}$ , en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , frente a: e)  $\rho$  en el BCP, en au; y f)  $\nabla^2\rho$  en el BCP, en au, para los HBs intramoleculares en los mínimos de 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa, calculados a nivel computacional M06-2X/6-311++G(d,p).





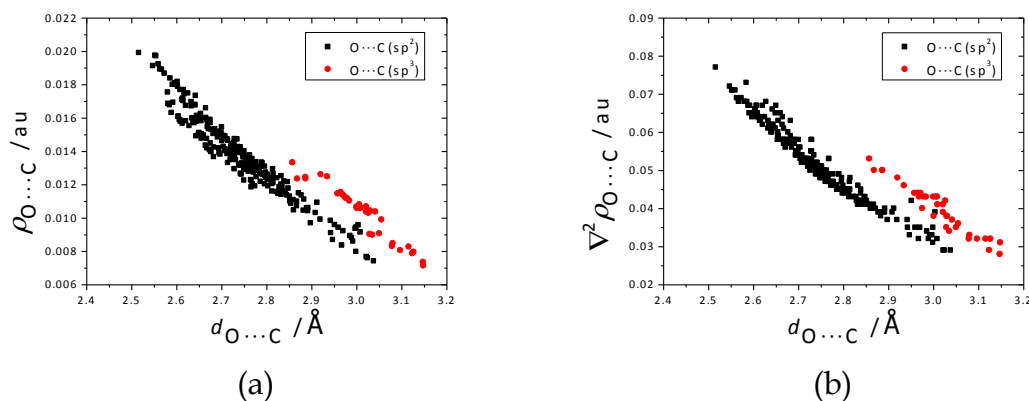
(e)



(f)

Las interacciones de tipo  $O \cdots C$  pueden darse tanto para carbonos con hibridación  $sp^2$  como  $sp^3$ . Ambos casos experimentan una separación de comportamiento cuando se representan sus valores de  $\rho$  y  $\nabla^2\rho$  en el BCP frente a la distancia interatómica  $O \cdots C$ . Las interacciones  $O \cdots C(sp^3)$  están en un rango de distancias bastante más acotado que las  $O \cdots C(sp^2)$ , de entre 2.858 y 3.148 Å, frente a 2.516 y 3.038 Å, respectivamente. Asimismo, el número de interacciones  $O \cdots C(sp^2)$  es mayor que de tipo  $O \cdots C(sp^3)$ , 240 frente a 38, dándose las primeras solamente en las formas lineales. El rango de ángulos de acción de los enlaces  $O \cdots C(sp^2)$  varía desde los 85 a los 120°, pudiendo verse algunos ejemplos de éstas en los mínimos dDR4 ( $E_{rel} = 5.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) y DR9 ( $E_{rel} = 3.9 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) de las formas lineales de 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa. Este tipo de interacción se ha descrito en el estudio conformacional de ácido salicílico,<sup>18</sup> en algunas formas acíclicas de la D-eritrosa y la D-treosa,<sup>2</sup> y en otros compuestos similares.<sup>19-21</sup> Las interacciones  $O \cdots C(sp^3)$  se encuentran, en su mayoría, en mínimos de baja estabilidad energética de las formas cíclicas y en mínimos estables de la  $\beta$ -2-desoxi-D-ribofuranosa (por ejemplo, dDR $\beta$ f1, 2 y 3) con ángulos que varían entre los 165 y 170° y distancias de enlace superiores a 3 Å. Mani y Arunan<sup>12</sup> encontraron interacciones similares a éstas, pero de naturaleza  $O \cdots C(sp^3)-O$ , y han sido recientemente bautizadas como ‘*tetrel bonds*’.<sup>22,23</sup>

**Figura 4.2.5.** Representación de: a) densidad electrónica en el BCP,  $\rho$ , en au; y b) su Laplaciana en el BCP,  $\nabla^2\rho$ , en au, frente a la distancia O...C, en Å, para las interacciones O...C intramoleculares en los mínimos de 2-deoxi-D-ribosa y D-ribosa, calculados a nivel computacional M06-2X/6-311++G(d,p).



## Bibliografía

- (1) Azofra, L. M.; Quesada-Moreno, M. M.; Alkorta, I.; Avilés-Moreno, J. R.; López-González, J. J.; Elguero, J. *New J. Chem.* **2014**, 38, 529.
- (2) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Popelier, P. L. A. *Carbohydr. Res.* **2012**, 358, 96.
- (3) Cocinero, E. J.; Lesarri, A.; Écija, P.; Basterretxea, F. J.; Grabow, J.-U.; Fernández, J. A.; Castaño, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3119.
- (4) Cocinero, E. J.; Lesarri, A.; Écija, P.; Cimas, Á.; Davis, B. G.; Basterretxea, F. J.; Fernández, J. A.; Castaño, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2845.
- (5) Cocinero, E. J.; Lesarri, A. *An. Quim.* **2013**, 109, 258.
- (6) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Carbohydr. Res.* **2013**, 372, 1.
- (7) Choudhary, A.; Kamer, K. J.; Raines, R. T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7933.
- (8) Altona, C.; Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8205.
- (9) Altona, C.; Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2333.
- (10) Steiner, T.; Saenger, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10146.
- (11) Steiner, T.; Saenger, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4540.
- (12) Mani, D.; Arunan, E. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 14377.



- (13) Matta, C. F.; Hernández-Trujillo, J.; Tang, T.-H.; Bader, R. F. W. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1885.
- (14) Koch, U.; Popelier, P. L. A. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 9747.
- (15) Solimannejad, M.; Massahi, S.; Alkorta, I. *Int. J. Quantum Chem.* **2011**, 111, 3057.
- (16) Alkorta, I.; Zborowski, K.; Elguero, J.; Solimannejad, M. *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110, 10279.
- (17) Mata, I.; Alkorta, I.; Molins, E.; Espinosa, E. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2442.
- (18) Choudhary, A.; Kamer, K. J.; Raines, R. T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7933.
- (19) Alkorta, I.; Blanco, F.; Elguero, J.; Dobado, J. A.; Ferrer, S. M.; Vidal, I. *J. Phys. Chem. A* **2009**, 113, 8387.
- (20) Alkorta, I.; Rozas, I.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4687.
- (21) Alkorta, I.; Rozas, I.; Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8593.
- (22) Bauzá, A.; Mooibroek, T. J.; Frontera, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12317.
- (23) Grabowski, S. J. *J. Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, 16, 1824.



### 4.3. Estudio conformacional de las formas abiertas y cerradas de la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa en disolución acuosa

El estudio conformacional en disolución acuosa sobre la D-ribosa y su derivado reducido 2-desoxi-D-ribosa,<sup>1</sup> se ha llevado a cabo mediante el empleo de técnicas computacionales y experimentales.<sup>†</sup> En el primer caso y siguiendo la misma filosofía que en el **apartado 4.2** dedicado al estudio de estos carbohidratos en fase gas,<sup>2</sup> se evaluó el mismo ‘set’ de estructuras iniciales para cada forma (lineal,  $\alpha$ - y  $\beta$ -furanosa y  $\alpha$ - y  $\beta$ -piranosa), incluyendo la emulación del disolvente a través de la metodología PCM-agua ( $\epsilon = 78.36$ )<sup>3</sup> con los funcionales B3LYP y M06-2X, ambos con el conjunto de funciones de base 6-311++G(d,p). Por otro lado, sobre los mínimos de mayor estabilidad, se hicieron cálculos puntuales a nivel MP2(*full*)/6-311++G(3df,2p), a la par que un estudio computacional en paralelo a nivel M06-2X en presencia de una molécula explícita de H<sub>2</sub>O. El estudio experimental se centra en la evaluación de: i) espectroscopía vibracional no quiro-óptica IR y RAMAN; y ii) espectroscopía vibracional quiro-óptica VCD.

#### 4.3.1. Estudio teórico en PCM-agua

En la **Tabla 4.3.1**, se recoge el número de mínimos para las diferentes formas de 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa a los niveles computacionales B3LYP/6-311++G(d,p) y M06-2X/6-311++G(d,p). En todos los casos, el número de estructuras estables, tanto en su conjunto global como para aquellas con energía relativa menor de 5 kJ mol<sup>-1</sup>, es prácticamente coincidente para ambos funcionales, a excepción de la forma lineal para la D-ribosa, con 1916 mínimos a nivel M06-2X y 1664 a nivel B3LYP, y para la forma  $\alpha$ -furanosa de D-ribosa, con 13 mínimos de energía relativa menor de 5 kJ mol<sup>-1</sup> a nivel M06-2X y 32 a nivel B3LYP.

A lo largo de este apartado, nos centraremos en los resultados ofrecidos a nivel M06-2X/6-311++G(d,p). Por otro lado, nuevamente se usarán una serie de abreviaturas para las diferentes formas de los carbohidratos aquí estudiados. Así, dDR, dDR $\alpha$ f, dDR $\beta$ f, dDR $\alpha$ p, y dDR $\beta$ p corresponden con 2-desoxi-D-ribosa en su forma lineal,  $\alpha$ -2-desoxi-D-ribofuranosa,  $\beta$ -2-desoxi-D-ribofuranosa,  $\alpha$ -2-desoxi-D-ribopiranososa y  $\beta$ -2-desoxi-D-ribopiranososa, respectivamente. Mismamente, DR, DR $\alpha$ f, DR $\beta$ f, DR $\alpha$ p y DR $\beta$ p corresponden con D-ribosa en su forma lineal,  $\alpha$ -D-ribofuranosa,  $\beta$ -D-ribofuranosa,  $\alpha$ -D-ribopiranososa y  $\beta$ -D-ribopiranososa, respectivamente.

**Tabla 4.3.1.** Número de mínimos para las diferentes formas de 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa a los niveles B3LYP/6-311++G(d,p) y M06-2X/6-311++G(d,p).

	2-desoxi-D-ribosa				D-ribosa			
	B3LYP		M06-2X		B3LYP		M06-2X	
	Total	< 5 <sup>a</sup>	Total	< 5 <sup>a</sup>	Total	< 5 <sup>a</sup>	Total	< 5 <sup>a</sup>
Lineal	1031	5	1005	3	1664	5	1916	6
$\alpha$ f	131	7	117	8	209	32	201	13
$\beta$ f	137	13	148	11	238	11	266	13
$\alpha$ p	96	5	105	4	198	10	188	8
$\beta$ p	132	5	146	4	267	6	272	5

<sup>a</sup>Con energía relativa < 5 kJ mol<sup>-1</sup>.

Fijando la atención sobre los mínimos de mayor estabilidad y acotando el rango a aquellos con energía relativa menor de 3 kJ mol<sup>-1</sup>, encontramos que para la 2-desoxi-D-ribosa hay un total de 2, 5, 5, 3 y 4 estructuras para las formas lineal,  $\alpha$ -furanosa,  $\beta$ -furanosa,  $\alpha$ -piranososa y  $\beta$ -piranososa, en cada caso (ver **Tabla 4.3.2**). En todos ellos, la energía relativa a nivel M06-2X y MP2(*full*) del mínimo de mayor estabilidad coinciden, a excepción de la dDR $\beta$ f, en donde el valor a nivel MP2(*full*) es de 0.6 kJ mol<sup>-1</sup> para dDR $\beta$ f1, y 0.0 kJ mol<sup>-1</sup> para dDR $\beta$ f2.

Los dos mínimos para la forma lineal, dDR1 y dDR2, distan  $0.6 \text{ kJ mol}^{-1}$  a nivel M06-2X y  $1.2 \text{ kJ mol}^{-1}$  a nivel MP2(*full*). Los valores de los ángulos diedros del esqueleto carbonado,  $\varphi_1$  y  $\varphi_2$ , indican que el primero de ellos es una estructura compacta con conformación *gg'*, mientras que el segundo, es una estructura totalmente abierta con conformación *tt*.

En los mínimos de  $\alpha$ -2-desoxi-D-ribofuranosa, encontramos que la conformación de anillo es de tipo  ${}^2T_1$  o  ${}^2E$ , ambas muy cercanas en la rueda de Altona-Sundaraligam,<sup>4,5</sup> y en la forma  $\beta$ -, es de tipo  ${}^4E$ , en todos los casos. Asimismo, los valores del parámetro *Q* de deformación de anillo, es decir, cuán distorsionado está el anillo del caso plano, indican valores muy próximos entre los mínimos de ambos grupos, con una media de  $0.392$  y  $0.317 \text{ \AA}$ , respectivamente.

Por último, en los mínimos de  $\alpha$ - y  $\beta$ -2-desoxi-D-ribopiranososa, la conformación de anillo es, en todos los casos,  ${}^4C_1$  para los primeros y  ${}^1C_4$  para los segundos, con valores de *Q* muy próximos y con un promedio de  $0.555 \text{ \AA}$  para todo el conjunto.

En todos los casos, para la 2-desoxi-D-ribosa, existe una correspondencia directa entre los parámetros estructurales de los mínimos en fase gas y en PCM-agua (ver **Figuras 4.2.1, 4.2.2 y 4.2.3**). Sólo para la forma abierta se encuentra una pequeña divergencia: mientras que en PCM-agua el mínimo más estable es el compacto (*gg'*) y el segundo más estable el abierto (*tt*), en fase gas se da el ordenamiento contrario.

**Tabla 4.3.2.** Energía relativa, en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , para los mínimos de las diferentes formas de 2-desoxi-D-ribosa con estabilidad menor de  $3 \text{ kJ mol}^{-1}$  a niveles M06-2X/6-311++G(d,p) y MP2(*full*)/6-311++G(3df,2p)//M06-2X/6-311++G(d,p). Para los mínimos lineales, se indican los valores de los ángulos diedros del esqueleto carbonado,  $\varphi_1$  y  $\varphi_2$ , en  $^\circ$ , y para los mínimos cíclicos, la configuración de anillo y el parámetro *Q*, en  $\text{\AA}$ .

Carb.	$E_{rel}^{(M06-2X)}$	$E_{rel}^{(MP2)}$	$\varphi_1$	$\varphi_2$	Conf.	<i>Q</i>
-------	----------------------	-------------------	-------------	-------------	-------	----------

dDR1	0.0	0.0	89	-62	—	—
dDR2	0.6	1.3	-179	175	—	—
dDR $\alpha$ f1	0.0	0.0	—	—	$^2T_1$	0.393
dDR $\alpha$ f2	0.1	2.7	—	—	$^2E$	0.391
dDR $\alpha$ f3	0.2	0.5	—	—	$^2E$	0.390
dDR $\alpha$ f4	0.6	0.9	—	—	$^2T_1$	0.393
dDR $\alpha$ f5	2.3	2.7	—	—	$^2E$	0.392
dDR $\beta$ f1	0.0	0.6	—	—	$^4E$	0.308
dDR $\beta$ f2	0.8	0.0	—	—	$^4E$	0.309
dDR $\beta$ f3	1.7	3.5	—	—	$^4E$	0.332
dDR $\beta$ f4	1.8	2.3	—	—	$^4E$	0.309
dDR $\beta$ f5	1.9	1.8	—	—	$^4E$	0.329
dDR $\alpha$ p1	0.0	0.0	—	—	$^4C_1$	0.548
dDR $\alpha$ p2	1.6	1.3	—	—	$^4C_1$	0.559
dDR $\alpha$ p3	1.8	1.3	—	—	$^4C_1$	0.562
dDR $\beta$ p1	0.0	0.0	—	—	$^1C_4$	0.566
dDR $\beta$ p2	2.7	4.1	—	—	$^1C_4$	0.551
dDR $\beta$ p3	2.7	3.6	—	—	$^1C_4$	0.552
dDR $\beta$ p4	2.9	2.8	—	—	$^1C_4$	0.549

En el caso de la D-ribosa, hay un total de 3, 6, 6, 5 y 4 estructuras con energía relativa menor a 3 kJ mol<sup>-1</sup> para las formas lineal,  $\alpha$ -furanosa,  $\beta$ -furanosa,  $\alpha$ -piranosa y  $\beta$ -piranosa, en cada caso (ver **Tabla 4.3.3**). Sólo para la forma lineal y  $\beta$ -piranosa, las energías relativas a nivel M06-2X y MP2(*full*) coinciden para el primer mínimo. Así, para la  $\alpha$ -furanosa, la estructura DR $\alpha$ f3, con energía relativa 1.2 kJ mol<sup>-1</sup> a nivel M06-2X, es la que tiene la energía 0.0 kJ mol<sup>-1</sup> a nivel MP2(*full*). Mismamente, para la  $\beta$ -furanosa y la  $\alpha$ -piranosa, los mínimos de energía corresponden a las estructuras DR $\beta$ f4 y DR $\alpha$ p2, con valores a nivel M06-2X de 2.5 y 0.1 kJ mol<sup>-1</sup>, respectivamente.

La forma lineal de D-ribosa presenta tres mínimos con energía relativa menor a 3 kJ mol<sup>-1</sup>. Para los dos primeros, los ángulos diedros del esqueleto

carbonado,  $\varphi_1$  y  $\varphi_2$ , dan valores de conformación  $tt$ , mientras que para el tercero ésta es  $tg$ .

En el caso de los mínimos de las furanosas, encontramos que todos tienen, en la forma  $\alpha$ -, conformación de anillo de tipo  ${}^2T_1$  o  ${}^2E$ , ambas muy próximas de nuevo en la rueda de Altona-Sundaralingam, y, en la forma  $\beta$ -, sus conformaciones complementarias  ${}^1T_2$  o  $E_2$ . El valor promedio de  $Q$  en las formas furanosas de la D-ribosa es de  $0.387 \text{ \AA}$ .

Por último, las piranosas, tanto en su forma  $\alpha$ - como  $\beta$ -, tienen en todos los casos conformación de anillo  ${}^1C_4$ , a excepción del mínimo DR $\alpha$ p3, con conformación complementaria  ${}^4C_1$ . El valor promedio de  $Q$  en las formas piranosas de la D-ribosa es de  $0.561 \text{ \AA}$ .

Nuevamente, en todos los casos para la D-ribosa existe una correspondencia directa entre los parámetros estructurales de los mínimos en fase gas y en PCM-agua (ver **Figuras 4.2.1, 4.2.2 y 4.2.3**).

**Tabla 4.3.3.** Energía relativa, en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , para los mínimos de las diferentes formas de D-ribosa con estabilidad menor de  $3 \text{ kJ mol}^{-1}$  a niveles M06-2X/6-311++G(d,p) y MP2(*full*)/6-311++G(3df,2p)//M06-2X/6-311++G(d,p). Para los mínimos lineales, se indican los valores de los ángulos diedros del esqueleto carbonado,  $\varphi_1$  y  $\varphi_2$ , en  $^\circ$ , y para los mínimos cíclicos, la configuración de anillo y el parámetro  $Q$ , en  $\text{\AA}$ .

Carb.	$E_{rel}^{(M06-2X)}$	$E_{rel}^{(MP2)}$	$\varphi_1$	$\varphi_2$	Conf.	$Q$
DR1	0.0	0.0	-178	-174	—	—
DR2	1.5	4.6	-174	-167	—	—
DR3	2.7	1.0	167	59	—	—
DR $\alpha$ f1	0.0	0.9	—	—	${}^2T_1$	0.414
DR $\alpha$ f2	0.9	4.1	—	—	${}^2E$	0.395
DR $\alpha$ f3	1.2	0.0	—	—	${}^2E$	0.373
DR $\alpha$ f4	2.1	3.4	—	—	${}^2E$	0.382
DR $\alpha$ f5	2.5	3.4	—	—	${}^2E$	0.375

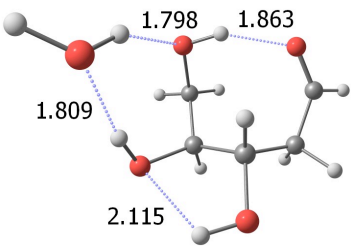
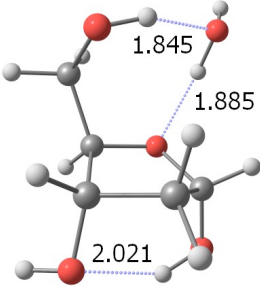
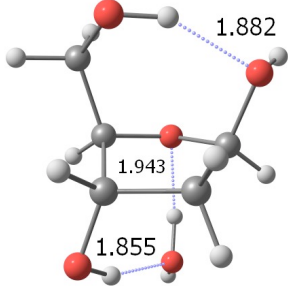
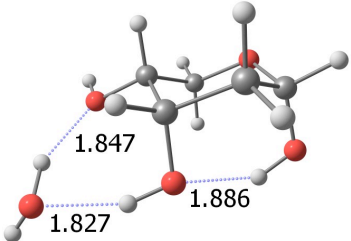
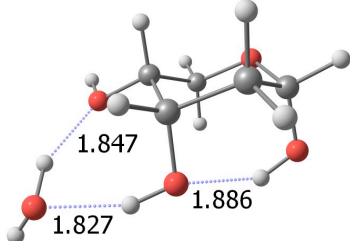
DRaf6	2.6	6.7	—	—	$^2E$	0.404
DRbf1	0.0	1.7	—	—	$E_2$	0.378
DRbf2	0.0	1.0	—	—	$^1T_2$	0.380
DRbf3	0.7	0.1	—	—	$E_2$	0.363
DRbf4	2.5	0.0	—	—	$^1T_2$	0.374
DRbf5	3.0	2.8	—	—	$^1T_2$	0.401
DRbf6	3.4	0.8	—	—	$^1T_2$	0.403
DRap1	0.0	1.3	—	—	$^1C_4$	0.569
DRap2	0.1	0.0	—	—	$^1C_4$	0.566
DRap3	1.4	4.9	—	—	$^4C_1$	0.553
DRap4	1.5	4.4	—	—	$^1C_4$	0.571
DRap5	1.9	2.4	—	—	$^1C_4$	0.568
DRbp1	0.0	0.0	—	—	$^1C_4$	0.553
DRbp2	0.7	1.9	—	—	$^1C_4$	0.558
DRbp3	1.0	1.8	—	—	$^1C_4$	0.552
DRbp4	1.1	3.5	—	—	$^1C_4$	0.558

#### 4.3.2. Estudio teórico en PCM-agua en presencia de una molécula explícita de H<sub>2</sub>O

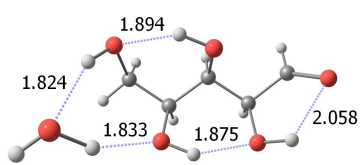
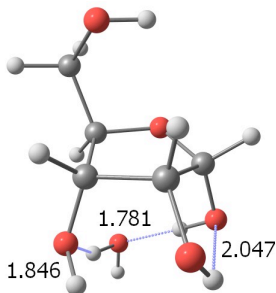
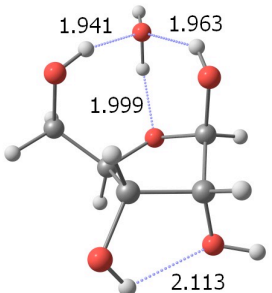
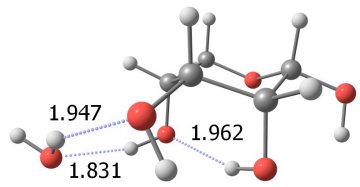
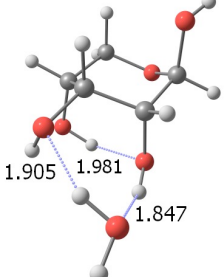
Con el fin de analizar el efecto del disolvente explícito sobre los azúcares, se llevó a cabo un análisis conformacional alternativo, en el cual, a las estructuras de los mínimos con energía relativa menor de 5 kJ mol<sup>-1</sup>, se les introdujo una molécula explícita de H<sub>2</sub>O en diversas posiciones, teniendo en cuenta la naturaleza dadora (HBD) y aceptora (HBA) de HBs de los grupos hidroxilo y aldehído (esta última sólo en las formas lineales).



**Figura 4.3.1.** Mínimos absolutos a nivel M06-2/6-311++G(d,p) en PCM-agua para las diferentes formas de 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa en presencia de una molécula explícita de H<sub>2</sub>O.

Mínimos absolutos para las diferentes formas de 2-desoxi-D-ribosa								
								
dDR	$\varphi_1$ 87	$\varphi_2$ -66	dDR $\alpha$ f	${}^2E$	$Q$ 0.394	dDR $\beta$ f	${}^4T_0$	$Q$ 0.281
								
dDR $\alpha$ p	${}^4C_1$	$Q$ 0.575	dDR $\beta$ p	${}^1C_4$	$Q$ 0.554			

Mínimos absolutos para las diferentes formas de D-ribosa								
								
DR	$\varphi_1$ -177	$\varphi_2$ -172	DR $\alpha$ f	${}^2E$	$Q$ 0.299	DR $\beta$ f	$E_2$	$Q$ 0.388
								
DR $\alpha$ p	${}^1C_4$	$Q$ 0.574	DR $\beta$ p	${}^1C_4$	$Q$ 0.562			

En la **Figura 4.3.1**, se describen los mínimos absolutos a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en PCM-agua para las diferentes estructuras de 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa en presencia de una molécula explícita de H<sub>2</sub>O. Así, para las formas lineales, encontramos que los ángulos diedros del esqueleto carbonado,  $\varphi_1$  y  $\varphi_2$ , coinciden con los obtenidos en PCM-agua, sin molécula explícita de H<sub>2</sub>O. Las conformaciones son *gg'* y *tt*, para 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa, respectivamente. Mismamente, la conformación de anillo para las piranosas coinciden en presencia y ausencia de dicha molécula explícita de H<sub>2</sub>O, tanto las de tipo <sup>1</sup>C<sub>4</sub> como aquellas de tipo <sup>4</sup>C<sub>1</sub>. En el caso de las furanosas, la conformación de anillo varía ligeramente, a excepción de la  $\beta$ -2-desoxi-D-ribopiranosas, para la cual en ambos casos es de tipo E<sub>2</sub>. Así, para la  $\alpha$ -2-desoxi-D-ribofuranosa,  $\beta$ -2-desoxi-D-ribofuranosa y  $\alpha$ -2-desoxi-D-ribopiranosas, la conformación varía desde <sup>2</sup>T<sub>1</sub> a <sup>2</sup>E, <sup>4</sup>E a <sup>4</sup>T<sub>0</sub> y <sup>2</sup>T<sub>1</sub> a <sup>2</sup>E, respectivamente. El parámetro *Q* experimenta pequeñas variaciones para mínimos en presencia y ausencia de una molécula explícita de H<sub>2</sub>O, a excepción de la  $\alpha$ -2-desoxi-D-ribopiranosas, con una gran disminución de 0.115 Å para el segundo caso.

**Tabla 4.3.4.** Poblaciones de Boltzmann<sup>a</sup> a  $T = 298.16$  K en porcentaje para la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa a niveles B3LYP/6-311++G(d,p), M06-2X/6-311++G(d,p), MP2(*full*)/6-311++G(3df,2p)//M06-2X/6-311++G(d,p) en PCM-agua y a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en presencia de una molécula explícita de H<sub>2</sub>O. Cálculos en base al conjunto total de mínimos obtenidos para cada método.

	2-desoxi-D-ribosa				D-ribosa			
	B3LYP	M06-2X	MP2	+H <sub>2</sub> O	B3LYP	M06-2X	MP2	+H <sub>2</sub> O
Lineal	8.9	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0
$\alpha$ f	6.2	0.6	0.6	1.4	1.9	0.1	0.1	0.1
$\beta$ f	4.1	0.3	0.1	0.4	1.2	0.1	0.0	0.1
$\alpha$ p	60.9	88.6	91.3	73.4	71.7	71.0	71.6	69.2
$\beta$ p	19.9	12.5	8.0	24.8	22.9	28.8	28.3	30.6

<sup>a</sup>K =  $-RT \ln E_{rel}$ , donde K es la relación de poblaciones, R la constante de los gases ideales, *T* la temperatura y *E<sub>rel</sub>* la energía relativa.

La **Tabla 4.3.4**, recoge las poblaciones en porcentaje de los carbohidratos 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa a nivel B3LYP, M06-2X y MP2(*full*) en PCM-agua, y a nivel M06-2X en presencia de una molécula explícita de H<sub>2</sub>O. A la vista de los resultados podemos concluir que: i) para la 2-desoxi-D-ribosa, tanto a nivel M06-2X como MP2(*full*), la población de  $\alpha$ p es mayoritaria, con valores de 88.6 y 91.3%, respectivamente. La población de formas lineales y furanosas es prácticamente despreciable; ii) B3LYP recoge una cierta población de dichas formas lineales y furanosas, con relaciones 8.9:6.2:4.1 para lineal: $\alpha$ f: $\beta$ f y una población de  $\alpha$ p también mayoritaria, pero más baja que con los métodos anteriores, 60.9%; iii) a nivel M06-2X en presencia de una molécula explícita de H<sub>2</sub>O, la población de formas lineales y furanosas se muestra también despreciable, quedando en una ratio 3:1 de  $\alpha$ : $\beta$  piranosas; iv) para la D-ribosa, los resultados son muy similares en todos los casos, es decir, la población de  $\alpha$ p es mayoritaria con una ratio de prácticamente 3:1 con respecto a la forma  $\beta$ p; y v) la población de formas lineales y furanosas es prácticamente despreciable, a excepción de los resultados obtenidos a nivel B3LYP, que indican, aunque bajos, valores en una ratio de 2.3:1.9:1.2 para lineal: $\alpha$ f: $\beta$ f, en cada caso.

#### 4.3.3. Estudio experimental espectroscópico en disolución acuosa†

La **Figura 4.3.2** recoge los espectros IR y RAMAN para la D-ribosa y la 2-desoxi-D-ribosa en disoluciones acuosa (H<sub>2</sub>O) y acuosa deuterada (D<sub>2</sub>O), así como sus espectros teóricos, estos últimos ponderados en base a las poblaciones de los diferentes confórmeros.

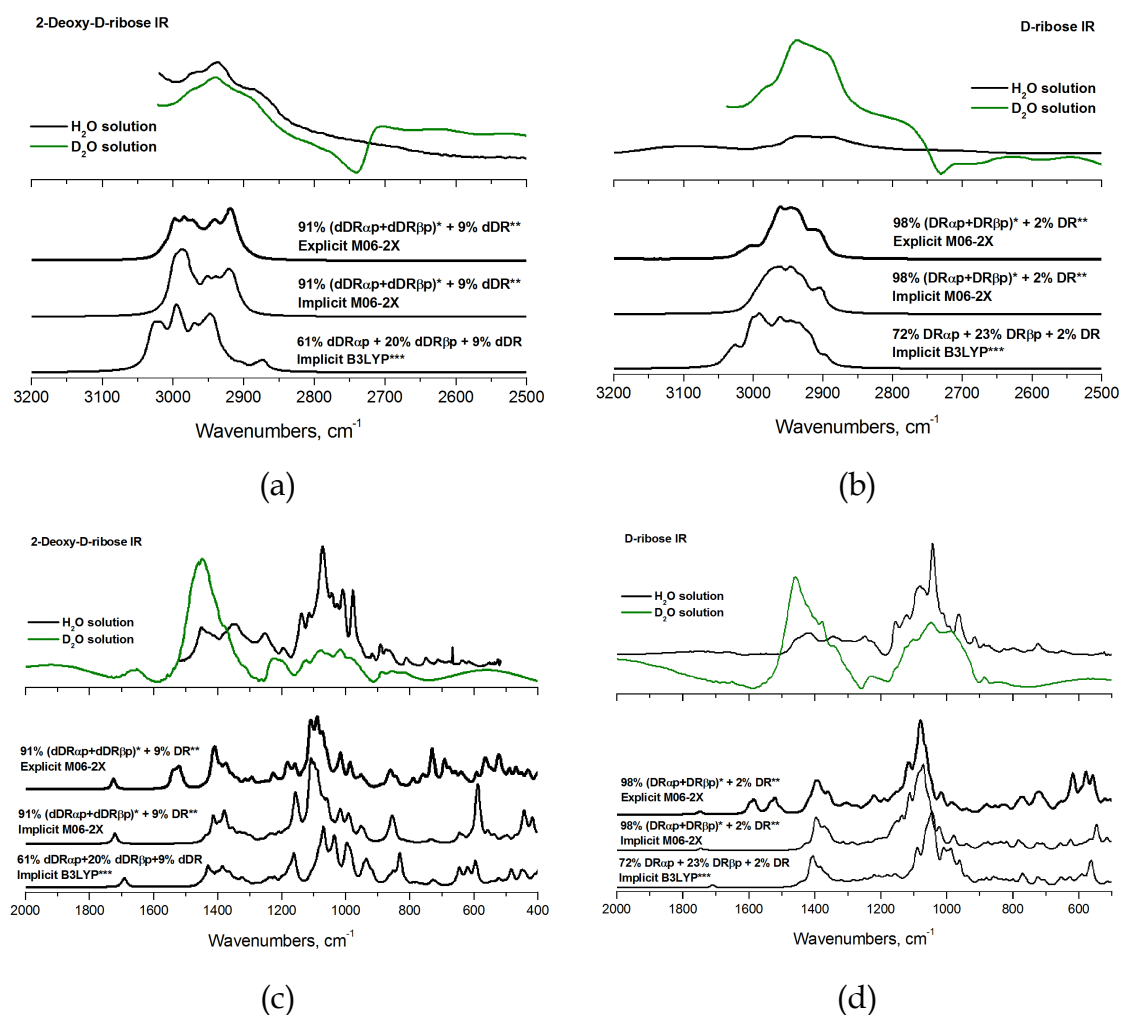
**Figura 4.3.2.** Espectros IR [(a)-(d)] y RAMAN [(e)-(h)] de disoluciones (4 M) de 2-desoxi-D-ribosa [(a), (b), (e) y (f)] y D-ribosa [(c), (d), (g) y (h)] en las zonas de las tensiones C-H [(a), (b), (e) y (f)] y Med-IR [(c), (d), (g) y (h)]. Frecuencias experimentales corregidas según los factores de escala del NIST 0.967 (B3LYP) y 0.950 (M06-2X) y una Función de Lorentz, para la construcción de los espectros

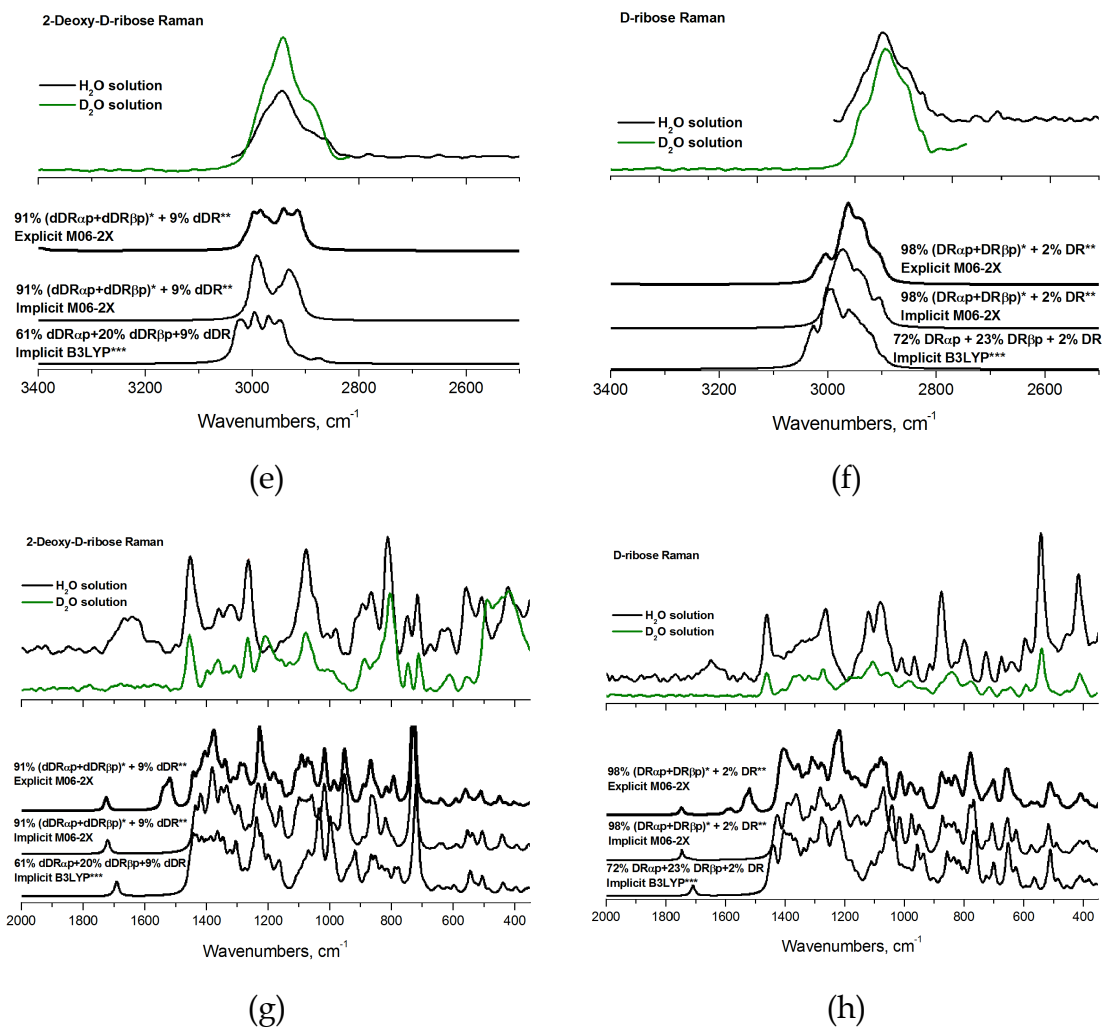
teóricos, con los siguientes valores de los parámetros:  $pitch = 1 \text{ cm}^{-1}$  y FWHM (*Full Width Half Maximum*) =  $8 \text{ cm}^{-1}$ .

(\*)Poblaciones 87:13 y 71:29 para  $dDR_{\alpha p}:dDR_{\beta p}$  y  $DR_{\alpha p}:DR_{\beta p}$ , respectivamente, a nivel M06-2X en PCM-agua. Poblaciones 75:25 y 69:31 para  $dDR_{\alpha p}:dDR_{\beta p}$  y  $DR_{\alpha p}:DR_{\beta p}$ , en cada caso, a nivel M06-2X en PCM-agua y en presencia de una molécula explícita de  $H_2O$ . Poblaciones corregidas según los factores 0.98 y 0.91, para que al incluir las poblaciones lineales a nivel B3LYP la suma sea 100%.

(\*\*)Población de formas lineales a nivel B3LYP.

(\*\*\*)Las poblaciones B3LYP no suman el 100% debido a la presencia de 10 y 3% de formas furanasas para 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa, respectivamente.





Los espectros experimentales para la 2-desoxi-D-ribosa en disolución, parecen mostrar una presencia de formas abiertas (lineales). Recordemos que tanto los resultados teóricos para la 2-desoxi-D-ribosa como para la D-ribosa a nivel M06-2X y MP2(*full*) en PCM-agua, y M06-2X en presencia de una molécula explícita de H<sub>2</sub>O, no mostraban población de formas lineales, a diferencia de B3LYP, que lo hacía en porcentajes de 8.9 y 2.3%, respectivamente. Con el fin de integrar esta información entre los espectros teóricos y experimentales, en la construcción de los primeros se ha tenido en cuenta dicha presencia de formas lineales en base a los resultados B3LYP.

En general, los espectros teóricos y experimentales están en buen acuerdo; sin embargo, la inclusión de una molécula explícita de H<sub>2</sub>O mejora la correspondencia entre ambas metodologías. Esto puede verse, por ejemplo, en la región 1400-1600 cm<sup>-1</sup> de los espectros IR de la D-ribosa, propia de ‘*bendings*’

C-O-H y H<sub>2</sub>O, así como en la región 500-700 cm<sup>-1</sup>. De manera similar para la 2-desoxi-D-ribosa, las regiones 1400-1600 y 800-900 cm<sup>-1</sup> (propia esta última de las deformaciones de anillo), tienen una mejor correspondencia. Por último, la región 1200-1450 cm<sup>-1</sup> de los espectros RAMAN de ambos carbohidratos, propia de 'bendings' C-O-H, 'wagging' C-H y 'rockings' CH<sub>2</sub>, se describe también mejor cuando se tiene en cuenta dicha molécula explícita de H<sub>2</sub>O. En general, los espectros RAMAN para la D-ribosa en disolución acuosa están en muy buen acuerdo con los obtenidos por Wen *et al.*<sup>6</sup> en la región 600-1600 cm<sup>-1</sup>.

La práctica mayoría de bandas de formas furanosas coinciden con la de formas piranosas. Los resultados teóricos del análisis de población, a los niveles M06-2X y MP2(full) en PCM-agua, y M06-2X en presencia de una molécula explícita de H<sub>2</sub>O, indican que las formas furanosas son prácticamente inexistentes. Además, algunas bandas de alta intensidad derivadas del análisis teórico de furanosas no aparecen en el espectro experimental, por lo que podemos concluir que las formas piranosas son mayoritarias, tal y como se indica en la **Tabla 4.3.4**, en todos los casos.

En este sentido, las bandas a 512, 556 y 1263 cm<sup>-1</sup> de los espectros RAMAN para la 2-desoxi-D-ribosa se predicen mejor en base a la población de piranosas que de furanosas, siendo muy poco intensas en este segundo caso. Mathlouthi *et al.*<sup>7</sup> asignaron bandas RAMAN de furanosas a 512 (media), 1082 (fuerte) y 1186 cm<sup>-1</sup> (muy débil); sin embargo, nuestros resultados teóricos reproducen adecuadamente estas bandas para las formas piranosas, mientras que para las furanosas son muy débiles. De seguir en la línea de Mathlouthi *et al.*, habríamos de asociar dos bandas propias de furanosas de intensidad comparable a 813 y 874 cm<sup>-1</sup>; no obstante, las formas piranosas calculan éstas con diferente intensidad, de acuerdo con los datos experimentales. Por último, tanto la región RAMAN 1200-1400 cm<sup>-1</sup> como las bandas IR a 977 y 1010 cm<sup>-1</sup>, se describen también mejor en base a piranosas que a furanosas.

En el caso de la D-ribosa, en el espectro RAMAN pueden verse cuatro bandas intensas a 1078, 1121, 1260 y 1469 cm<sup>-1</sup>, también mejor predichas por el espectro derivado de las piranosas que de las furanosas, formas estas últimas que las estimarían mucho menos intensas que las primeras. Mathlouthi *et al.*<sup>7</sup>

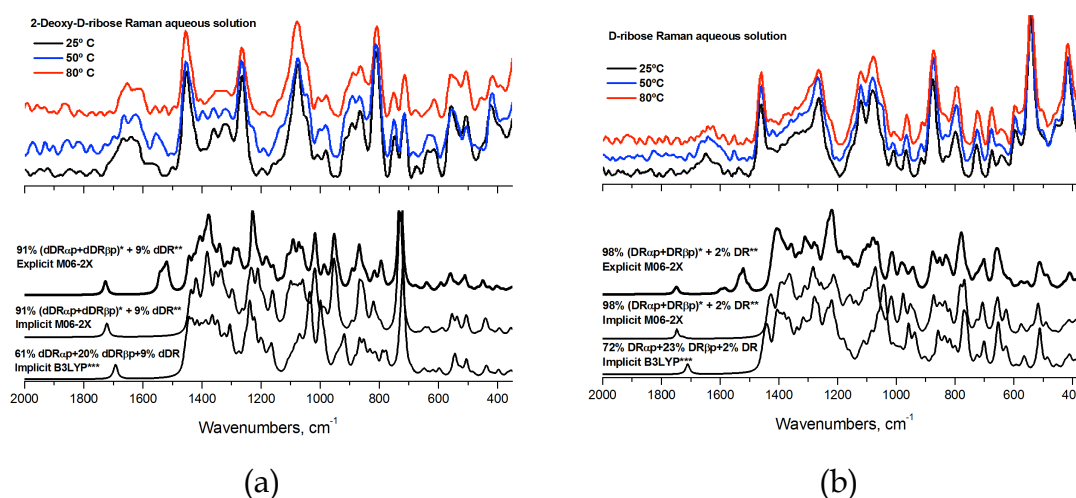
asignaron bandas RAMAN de furanosas a 462 (débil), 596 (débil), 830 (muy débil), 916 (débil), 1078 (fuerte) y 1158  $\text{cm}^{-1}$  (*'shoulder'*); no obstante, si asignamos dichas bandas a la presencia de furanosas, también debería verse otra a 1185  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro experimental, que, sin embargo, no aparece en él. Por otro lado, los espectros IR de las formas furanosas y piranosas de la D-ribosa son muy similares, lo que hace particularmente complicada la labor de asignación inequívoca de las correspondientes bandas a ambos tipos de formas cíclicas para este carbohidrato.

Por tanto, para conseguir una buena reproducción de los espectros vibracionales IR y RAMAN en disolución acuosa de los dos carbohidratos aquí estudiados, es suficiente con tener en cuenta sólo el *'set'* de conformeros de tipo piranosa (con energía relativa menor de 5  $\text{kJ mol}^{-1}$ ), especialmente los espectros RAMAN y la región 900-1200  $\text{cm}^{-1}$  en los espectros IR. Como comentábamos anteriormente, las formas abiertas se encuentran en una población de 8.9 y 2.3% para 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa, respectivamente, a nivel B3LYP. Éstas contribuyen a los espectros teóricos con la presencia de una banda adicional a 1650  $\text{cm}^{-1}$ , propia del modo normal asociado al *'stretching'* C=O (o en su defecto, al *'stretching'* C=C en la forma enediol), que es observada en los espectros experimentales IR y RAMAN en disolución acuosa como una banda débil. No obstante, nada podría ser confirmado para esta banda desde los datos del espectro IR registrado, ya que el agua absorbe en esta zona. En este sentido, los espectros en D<sub>2</sub>O ayudan a esclarecer este punto. Por un lado, esta banda no se observa los espectros IR y RAMAN de la D-ribosa en este disolvente. Por otro, y de acuerdo con los cálculos mecano-cuánticos que predicen una mayor población de formas lineales a nivel B3LYP para la 2-desoxi-D-ribosa, dicha banda sí aparece en el espectro IR en D<sub>2</sub>O de este último monosacárido. El hecho de que esta banda aparezca en el espectro RAMAN en H<sub>2</sub>O de la D-ribosa pero no en D<sub>2</sub>O, y que para la 2-desoxi-D-ribosa aparezca en ambos, pero más débilmente en D<sub>2</sub>O, es lógico. La explicación del mismo es que el enlace D-O...D es más fuerte que el H-O...H y, por tanto, la formación del conformero lineal está menos asistida en D<sub>2</sub>O que en H<sub>2</sub>O, entendiendo que la actuación de un hidrógeno es fundamental para iniciar este proceso.<sup>8,9</sup>



Finalmente, en la **Figura 4.3.3** se detallan los espectros RAMAN en disolución acuosa a diferentes temperaturas (25, 50 y 80 °C) para ambos carbohidratos. Como puede apreciarse en los mismos, no existen cambios apreciables en los espectros, es decir, la banda propia de formas lineales a 1650  $\text{cm}^{-1}$  no aumenta en función de la temperatura.<sup>10</sup>

**Figura 4.3.3.** Espectros RAMAN para la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa a diferentes temperaturas: 25, 50 y 80 °C. Parámetros de cálculo idénticos a los de la **Figura 4.3.2**.



Ahondando en la presencia de formas lineales, además de las formas mayoritarias de  $\alpha$ - y  $\beta$ -piranosa, los espectros IR y RAMAN registrados adicionalmente en fase sólida, indican que en dicha fase no existe población de dichas formas abiertas, ante la desaparición de la banda característica del ‘stretching’ C=O a 1650  $\text{cm}^{-1}$ , lo que está en concordancia con los estudios de Šišak *et al.*<sup>11</sup>

Una característica interesante de los carbohidratos 2-desoxi-D-ribosa y D-ribosa, es la presencia de algunos centros estereogénicos, lo que permite extraer información interesante desde la perspectiva de la espectroscopía de dicroísmo circular vibracional (VCD). En este sentido, se llevó a cabo también el registro de los espectros VCD de ambas especies en disoluciones acuosa ( $\text{H}_2\text{O}$ ) y acuosa deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ), así como el cálculo de los mismos con los métodos



PCM-agua para M06-2X y B3LYP y (PCM+H<sub>2</sub>O)/M06-2X, siendo ponderados los espectros teóricos en base a las poblaciones de los diferentes conformeros. Así, comparando nuestros resultados con los ofrecidos por Tummalapalli *et al.*,<sup>12</sup> cuyos espectros fueron registrados en disolución de [D<sub>2</sub>H<sub>6</sub>]DMSO, encontramos que ellos observan un 'couplet' (-,+) con componentes a 1265 y 1240 cm<sup>-1</sup> en D-ribosa-(OD)<sub>4</sub>, pero no en D-ribosa-(OH)<sub>4</sub>, y otro (-,+) con componentes a 1159 y 1125 cm<sup>-1</sup> en D-ribosa-(OH)<sub>4</sub>, aunque no en D-ribosa-(OD)<sub>4</sub>; sin embargo, ambos 'couplets' aparecen en todos nuestros registros para la D-ribosa-(OH)<sub>4</sub>, tanto en H<sub>2</sub>O como en D<sub>2</sub>O. Así, Tummalapalli *et al.* no los reproducen en sus disoluciones y sí aparecen en todos nuestros espectros en H<sub>2</sub>O y D<sub>2</sub>O. Además, ellos no describen el 'stretching' exocíclico C-O ni tampoco obtienen características VCD medibles para los 'bendings' C-O-H y C-C-H.

Posteriormente, Bose *et al.*<sup>13</sup> realizaron un trabajo complementario de la D-ribosa también en [D<sub>2</sub>H<sub>6</sub>]DMSO con una mejor instrumentación, encontrando la estructura (+,-,+) a 1347, 1263 y 1225 cm<sup>-1</sup> (banda ancha) que también hemos encontrado en nuestros espectros registrados en H<sub>2</sub>O y D<sub>2</sub>O. Asimismo, ellos encontraron un 'couplet' (-,+) a 1460 y 1435 cm<sup>-1</sup>, que en nuestro caso se obtiene con una intensidad débil, a la par que la estructura (-,-,-) a 1337, 1311 y 1287 cm<sup>-1</sup>, que en nuestros espectros aparece con diferente signo (+,+,+). Esto puede deberse quizás a la ratio señal/ruido, que en nuestros espectros en disolución se miden con 14000-28000 escaneos, en bloques de 2000, es decir, en un tiempo alrededor de las diez horas de medida, mientras que Bose *et al.* usaron sólo una hora para el registro VCD de sus muestras.

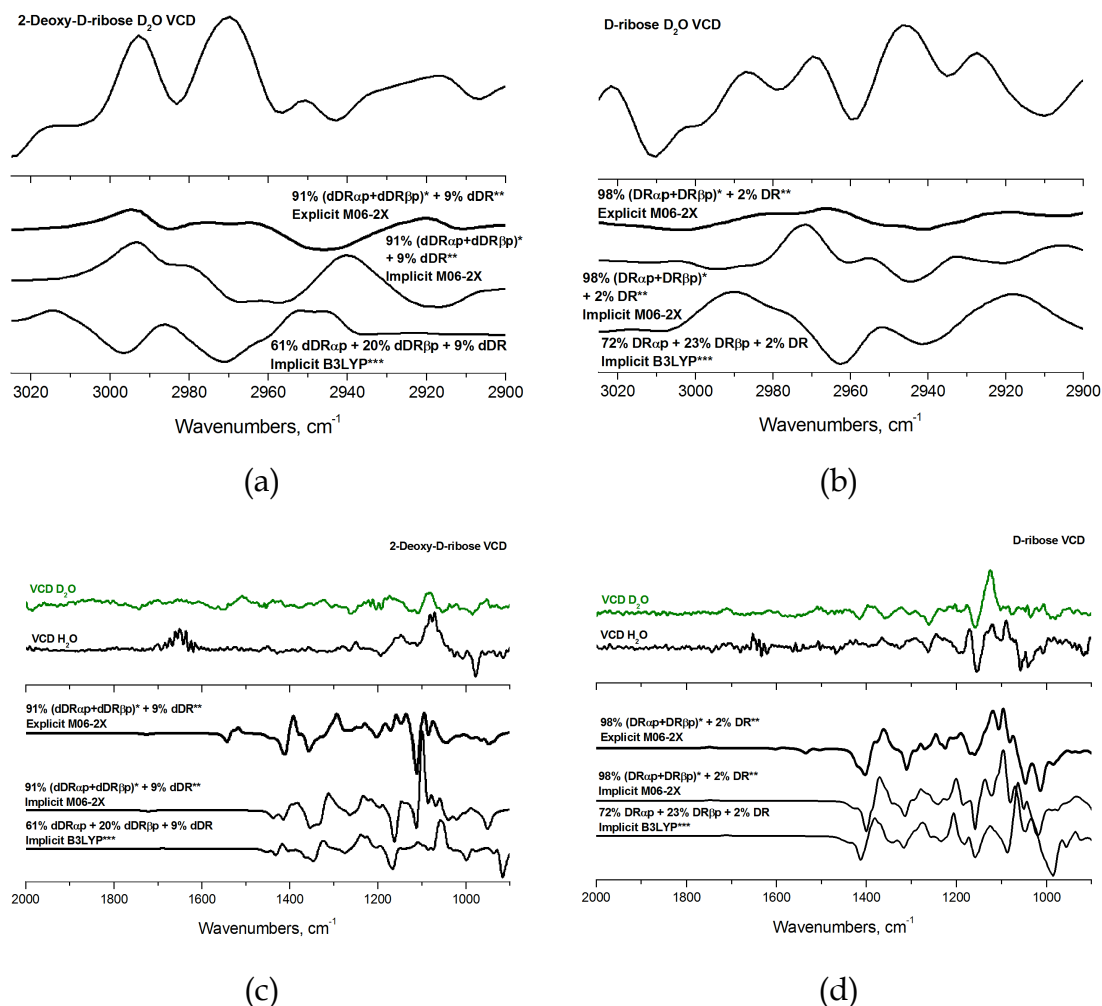
Centrándonos en la discusión de nuestros resultados, y de la misma manera que para el análisis IR y RAMAN, el modelo en PCM-agua con una molécula explícita de H<sub>2</sub>O a nivel M06-2X mejora las características VCD de ambos carbohidratos cuando son comparados con los resultados a nivel experimental. En este sentido, las bandas (+,+,+,-) a 1125, 1089, 1056 y 1037 cm<sup>-1</sup> para la D-ribosa en disolución acuosa se predicen mejor. En el caso de la 2-desoxi-D-ribosa, también sucede lo mismo con el 'couplet' (-,+) a 1116 y 1077 cm<sup>-1</sup>.

El análisis VCD de las bandas, intensidades y signos observados y calculados para la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa, es muy útil de cara a concluir que la presencia de formas piranosas, tanto  $\alpha$ - como  $\beta$ -, son mayoritarias. Así, en lo referente a la zona de '*stretchings*' CH, los dos espectros VCD en disolución D<sub>2</sub>O (ver **Figura 4.3.4**) muestran una secuencia de estos modos que es consistente con los resultados teóricos ofrecidos a nivel B3LYP y M06-2X: i) para la D-ribosa, el patrón (+,+,+) a 3016, 2993 y 2970 cm<sup>-1</sup> puede observarse en disolución acuosa deuterada y se predice muy bien por los espectros teóricos; y ii) en lo concerniente a la 2-desoxi-D-ribosa, se puede remarcar también el buen acuerdo de algunas bandas relevantes, como, por ejemplo, la estructura de bandas (+,+,+,+) a 2988, 2969, 2946 y 2927 cm<sup>-1</sup> que se predice adecuadamente mediante los espectros teóricos.

En lo referente a la zona de 900-2000 cm<sup>-1</sup>, como en el caso de la zona de '*stretchings*' CH, también las bandas experimentales y teóricas se encuentran en muy buen acuerdo. Asimismo, la presencia de formas piranosas es suficiente de cara a reproducir el espectro experimental VCD. En esta ocasión podemos argumentar lo dicho en base a los signos y las posiciones de diferentes señales VCD en las regiones correspondientes a los modos normales de '*wagging*s' C-H, '*bendings*' C-O-H y '*stretchings*' C-O; así, por ejemplo: i) para los registros de la D-ribosa en disolución pueden observarse un '*couplet*' (+,-) a 1170 y 1154 cm<sup>-1</sup> y la secuencia de bandas (+,+,-,-) a 1125, 1089, 1056 y 1037 cm<sup>-1</sup>, los cuales están en buen acuerdo con los datos teóricos; y ii) para la 2-desoxi-D-ribosa en disolución, puede remarcarse también el buen acuerdo, por ejemplo, de la secuencia de bandas (-,+,-,+,-) a 1191, 1153, 1116 y 1077 y 977 cm<sup>-1</sup>, que nuevamente muestran buena coincidencia entre los resultados teóricos y experimentales.

Además de los estudios en disolución acuosa y acuosa deuterada, se llevó a cabo un análisis complementario de las muestras en fase sólida que concuerda con lo expuesto en disolución acuosa.

**Figura 4.3.4.** Espectros VCD para la 2-desoxi-D-ribose y D-ribose en disoluciones de H<sub>2</sub>O y D<sub>2</sub>O en las regiones espectrales 2900-3025 cm<sup>-1</sup> (D<sub>2</sub>O) y 900-2000 cm<sup>-1</sup> (H<sub>2</sub>O) y (D<sub>2</sub>O). Parámetros de cálculo idénticos a los de la **Figura 4.3.2.**



**†Sección experimental:** i) Espectroscopía vibracional no chiro-óptica (IR y RAMAN): compuestos de D-ribose y 2-desoxi-D-ribose obtenidos de Sigma-Aldrich© y usados sin purificación posterior. Espectros IR y RAMAN en H<sub>2</sub>O y D<sub>2</sub>O (disoluciones 4 M). Espectrómetro FT-IR 4100 JASCO, equipado con una fuente Global, detector DGTS, óptica KBr y accesorio ATR para las muestras en sólido (polvo) y líquidas. Espectros IR en el rango 500-4000 cm<sup>-1</sup>, con 300 escaneos y resolución de 1 y 4 cm<sup>-1</sup> para las muestras en polvo y disolución, respectivamente. El espectro RAMAN de D-ribose y 2-desoxi-D-ribose medidos en un espectrómetro BRUKER MultiRAM Stand Alone FT-RAMAN, equipado con un láser de Nd:YAG ( $\lambda_{exc} = 1064$  nm) y detector de Ge enfriado con nitrógeno líquido. Los espectros fueron medidos usando celdas estándar con 300 escaneos y una resolución de 8 cm<sup>-1</sup>. Todos los espectros fueron recogidos en el rango espectral 100-4000 cm<sup>-1</sup>; y ii) Espectroscopía vibracional

chiro-óptica (VCD): disoluciones 4 M medidos en un espectrómetro JASCO FVS-4000 FTIR, equipado con detectores InSb (1900-4000  $\text{cm}^{-1}$ ) y MCT (900-2000  $\text{cm}^{-1}$ ). **Ver más detalles en:** Quesada-Moreno, M. M.; Azofra, L. M.; Avilés-Moreno, J. R.; Alkorta, I.; Elguero, J.; López-González, J. J. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 14599.

## Bibliografía

---

- (1) Quesada-Moreno, M. M.; Azofra, L. M.; Avilés-Moreno, J. R.; Alkorta, I.; Elguero, J.; López-González, J. J. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 14599.
- (2) Azofra, L. M.; Quesada-Moreno, M. M.; Alkorta, I.; Avilés-Moreno, J. R.; López-González, J. J.; Elguero, J. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 529.
- (3) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.
- (4) Altona, C.; Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8205.
- (5) Altona, C.; Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2333.
- (6) Wen, Z. Q.; Barron, L. D.; Hecht, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 285.
- (7) Mathlouthi, M.; Seuvre, A. M.; Koenig, J. L. *Carbohydr. Res.* **1983**, *122*, 31.
- (8) Bender, M. L.; Brubacher, L. J. *Catálisis y acción enzimática*; Reverté: Barcelona, Spain, 1977.
- (9) Voet, D.; Voet, J. G. *Bioquímica*; Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires, Argentina, 2006.
- (10) Yaylayan, V. A.; Ismail, A. A. *Carbohydr. Res.* **1995**, *276*, 253.
- (11) Šišak, D.; McCusker, L. B.; Zandomeneghi, G.; Meier, B. H.; Bläser, D.; Boese, R.; Schweizer, W. B.; Gilmour, R.; Dunitz, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4503.
- (12) Tummalapalli, C. M.; Back, D. M.; Polavarapu, P. L. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1* **1988**, *84*, 2585.
- (13) Bose, P. K.; Polavarapu, P. L. *Carbohydr. Res.* **1999**, *319*, 172.

#### 4.4. Mecanismos de reacción en la formación de hemiacetales.

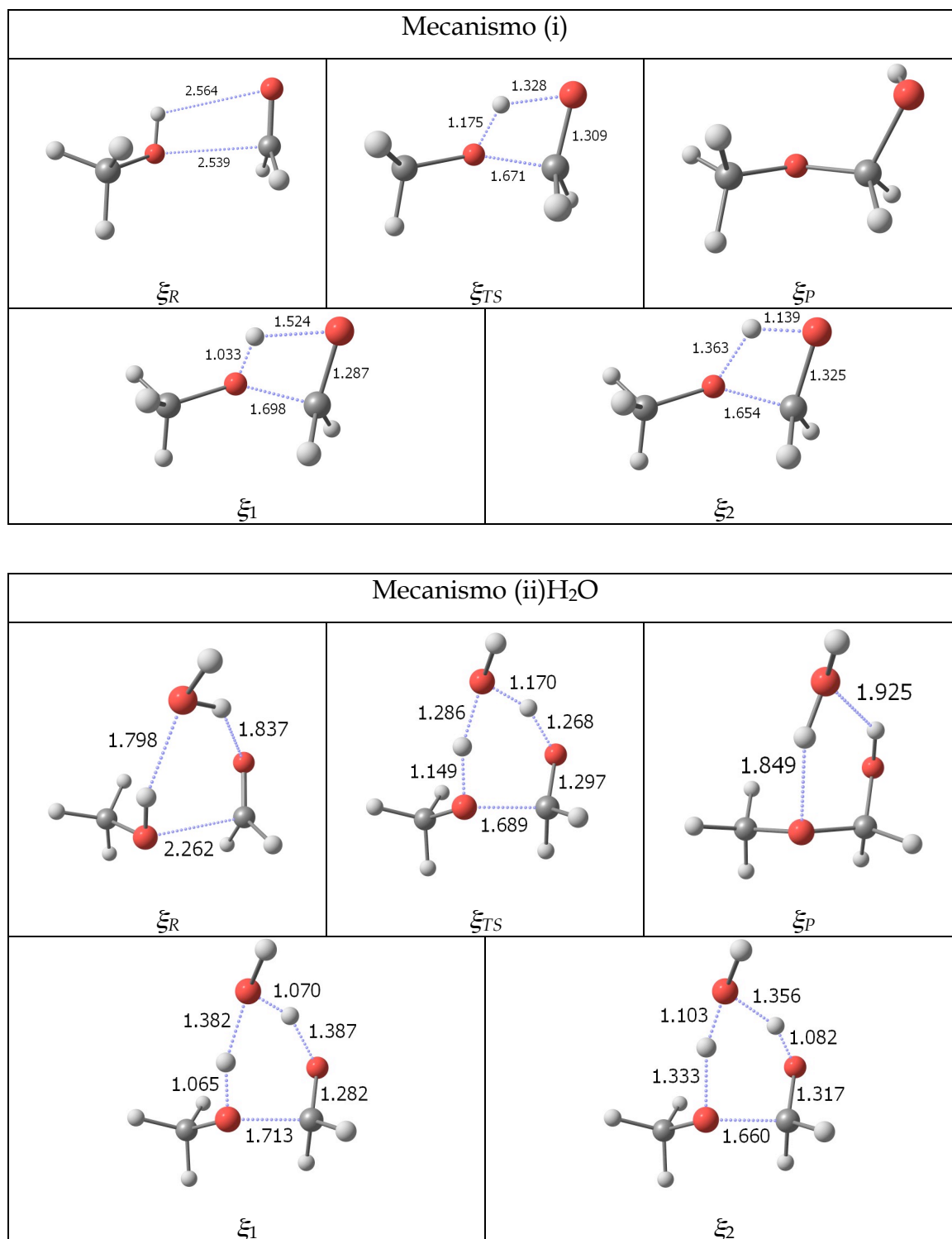
##### Análisis de la reactividad intrínseca

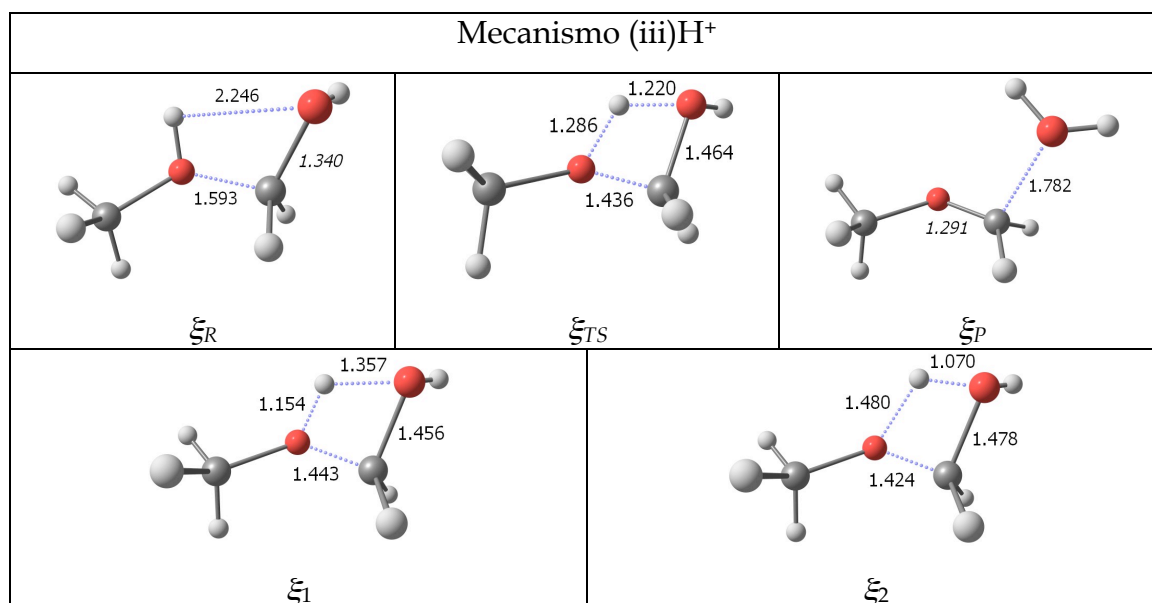
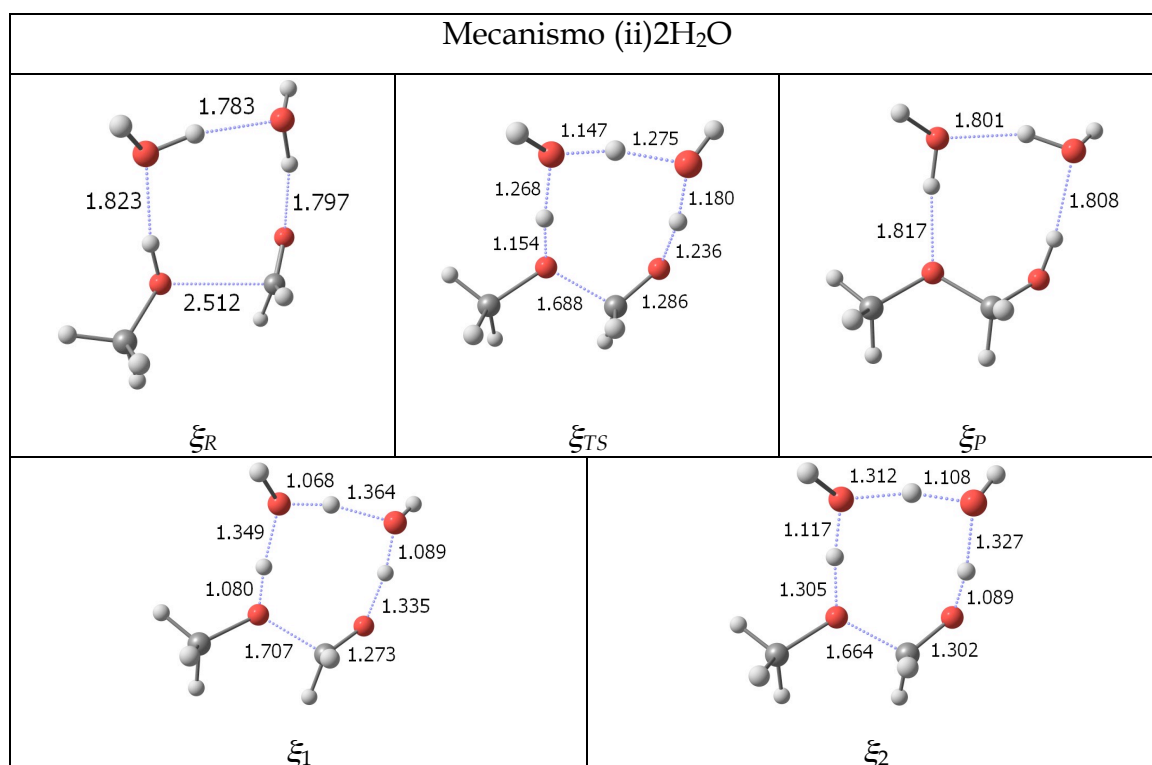
El estudio de los mecanismos de reacción en la formación de hemiacetales entre el metanol y el formaldehído en fase gas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) desde una perspectiva del CDFT (ver **CAPÍTULO 1, apartado 1.6**) desarrolla las siguientes estrategias: i) proceso a través de los monómeros aislados; ii) estudio del efecto catalítico de  $n$  moléculas explícitas de  $\text{H}_2\text{O}$  ( $n = 1, 2$ ) como mediadoras en la transferencia protónica; iii) estudio del efecto catalítico por presencia de ácidos de Brønsted,  $\text{H}^+$  y  $\text{H}_3\text{O}^+$ , interaccionando con el grupo carbonilo del formaldehído y produciendo un aumento de la electrofilia del carbono por efecto inductivo de absorción de carga; y iv) combinación de los mecanismos (ii) y (iii), es decir, estudio del proceso asistido por una molécula de  $\text{H}_2\text{O}$  como mediadora en las transferencia protónica, en presencia del ácido de Brønsted,  $\text{H}_3\text{O}^+$ , interaccionando sobre el oxígeno del carbonilo (ver **Figura 2.7**).<sup>1</sup>

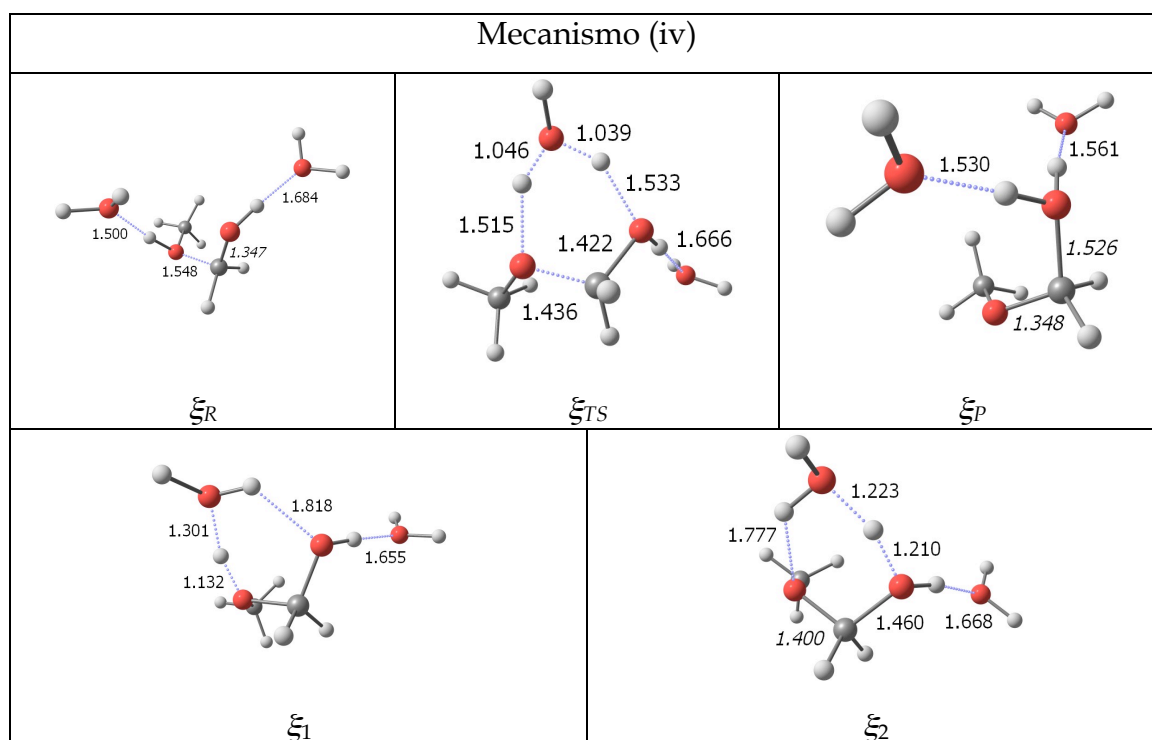
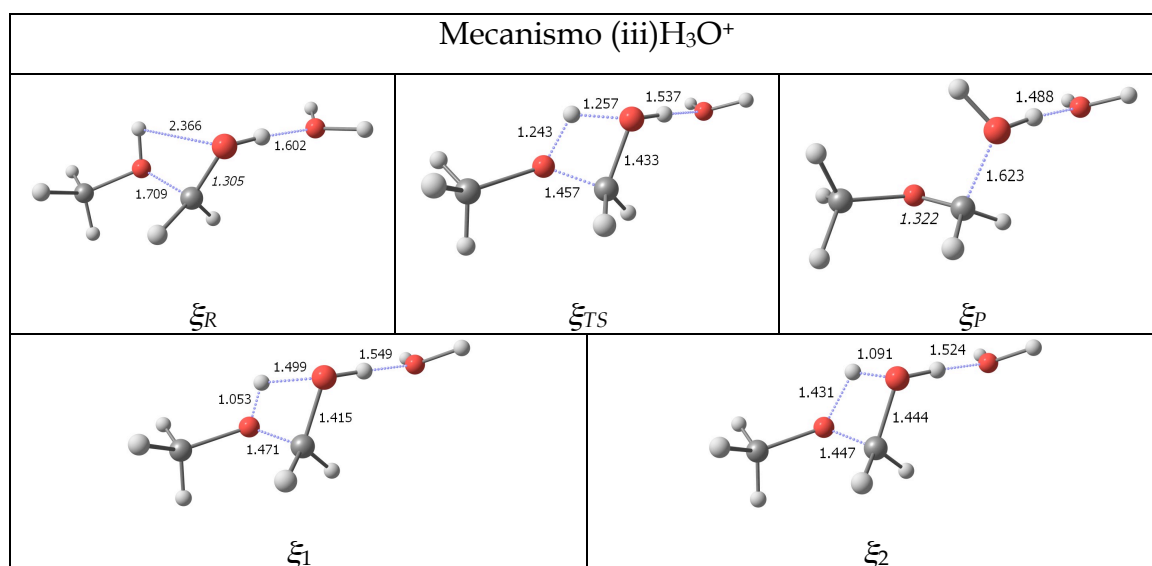
##### 4.4.1. Perfiles de energía y fuerza de reacción

La **Figura 4.4.1** recoge las geometrías para los puntos estacionarios de la energía (para reactivos, productos y TS,  $\xi_R$ ,  $\xi_P$  y  $\xi_{TS}$ , respectivamente) y para la fuerza de reacción ( $\xi_1$  y  $\xi_2$ ) de los mecanismos (i), (ii) $\text{H}_2\text{O}$ , (ii) $2\text{H}_2\text{O}$ , (iii) $\text{H}^+$ , (iii) $\text{H}_3\text{O}^+$  y (iv). A través de la misma pueden observarse, a *grosso modo*, los cambios más significativos que ocurren durante el proceso de formación del hemiacetal  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OH}$  a partir de metanol y formaldehído.

**Figura 4.4.1.** Geometrías de los puntos estacionarios de la energía y de la fuerza de reacción para los mecanismos (i), (ii)H<sub>2</sub>O, (ii)2H<sub>2</sub>O, (iii)H<sup>+</sup>, (iii)H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> y (iv), calculadas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). Las distancias se muestran en Å.







Las energías de activación ( $E_{ac}$ ), con sus particiones geométrica ( $W_1$ ) y electrónica ( $W_2$ ), así como las energías de reacción ( $E_R$ ), se encuentran en la **Tabla 4.4.1**. Asimismo, la **Tabla 4.4.2** incluye los valores de los puntos críticos de la coordenada de reacción intrínseca para la energía y para la fuerza de reacción.



**Tabla 4.4.1.** Energía de activación ( $E_{ac}$ ), partición geométrica a la energía de activación ( $W_1$ ), partición electrónica a la energía de activación ( $W_2$ ) y energía de reacción ( $E_R$ ), todas ellas en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , para los diferentes mecanismos propuestos y calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). En paréntesis,  $W_1$  y  $W_2$  en porcentaje con respecto a la energía de activación.

Mecanismo	$E_{ac}$	$W_1$	$W_2$	$E_R$
(i)	141.3	124.9 (88)	16.4 (12)	-47.9
(ii)H <sub>2</sub> O	74.7	65.8 (88)	8.9 (12)	-47.8
(ii)2H <sub>2</sub> O	78.4	73.2 (93)	5.3 (7)	-34.1
(iii)H <sup>+</sup>	99.9	64.1 (64)	35.8 (36)	11.9
(iii)H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	86.5	62.3 (72)	24.2 (28)	-5.6
(iv)	25.0	16.2 (65)	8.8 (35)	-9.7

**Tabla 4.4.2.** Puntos críticos de la coordenada de reacción intrínseca para la energía ( $\xi_R$  y  $\xi_P$ ) y para la fuerza de reacción ( $\xi_1$  y  $\xi_2$ ), en  $\text{amu}^{1/2} \text{ bohr}$ , de los diferentes mecanismos propuestos y calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). Por definición,  $\xi_{TS} = 0.00 \text{ amu}^{1/2} \text{ bohr}$ .

Mecanismo	$\xi_R$	$\xi_1$	$\xi_2$	$\xi_P$
(i)	-6.09	-0.43	0.53	5.50
(ii)H <sub>2</sub> O	-4.06	-0.42	0.43	4.25
(ii)2H <sub>2</sub> O	-7.46	-0.31	0.53	5.94
(iii)H <sup>+</sup>	-3.18	-0.62	0.41	4.03
(iii)H <sub>3</sub> O <sup>+</sup>	-5.15	-0.52	0.41	7.67
(iv)	-4.86	-1.19	1.06	10.91

La energía de activación para la reacción entre el formaldehído y el metanol aislados (i) muestra un valor muy alto,  $141.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ . De esta cantidad, un 88% es debido a reorganización geométrica, mientras que el restante 12% corresponde al reordenamiento electrónico. La fuerza de reacción a  $\xi_1$  es de  $-54.0 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ amu}^{-1/2} \text{ bohr}^{-1}$  (ver **Figura 4.2.2**), alto valor que se explica por la inestabilidad del reactivo activado caracterizado principalmente por la formación de un ciclo de cuatro miembros muy tensionado angularmente.<sup>2</sup> En

las reacciones asistidas por una y dos moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$ , (ii), encontramos una disminución importante de las barreras en 65.8 ( $\text{H}_2\text{O}$ ) y 73.2  $\text{kJ mol}^{-1}$  ( $2\text{H}_2\text{O}$ ). Los valores de fuerza de reacción a  $\xi_1$  son para estos casos de -27.4 y -23.9  $\text{kJ mol}^{-1} \text{amu}^{-1/2} \text{bohr}^{-1}$ , respectivamente. El incremento del tamaño de ciclo en los reactivos activados, de seis miembros para (ii) $\text{H}_2\text{O}$  y de ocho miembros para (ii) $2\text{H}_2\text{O}$ , posibilita la disminución de esta propiedad al suceder una relajación de la tensión angular. Asimismo, dicho aumento se asocia directamente al proceso de asistencia en la transferencia del protón. El uso de una sola molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ -puente ofrece mejores resultados catalíticos al proceso general aunque la fuerza de reacción encuentre un mínimo más bajo, en términos absolutos, en el caso de la participación de dos, en contraposición al estudio de formación intramolecular de hemiacetales en aldotetrosas por Alkorta *et al.*<sup>3</sup> Los porcentajes de los términos geométrico y electrónico para la energía de activación son similares en ambos mecanismos, y a su vez, similares a (i).

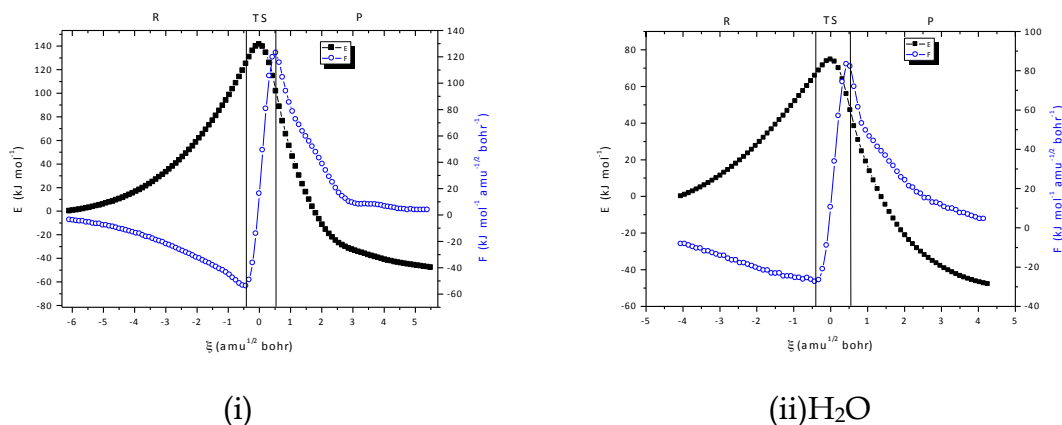
La presencia de ácidos de Brønsted,  $\text{H}^+$  y  $\text{H}_3\text{O}^+$ , potencia el poder electrofílico del carbono del formaldehído. Las energías de activación que se computan son de 99.9 y 86.5  $\text{kJ mol}^{-1}$ , respectivamente. La fuerza de reacción a valores de  $\xi_1$ , son las mayores calculadas en términos absolutos en este estudio, en total de -81.4 y -67.5  $\text{kJ mol}^{-1} \text{amu}^{-1/2} \text{bohr}^{-1}$ , en cada caso. En estos reactivos activados, se vuelve a formar un ciclo angularmente estresado de cuatro miembros, pero además, la protonación previa del átomo de oxígeno del grupo carbonilo convierte a este centro en una base mucho más pobre, esto es, disminuye la habilidad del oxígeno carbonílico para aceptar al átomo de hidrógeno del grupo alcohol, lo que se ve reflejado en estos valores tan altos de la fuerza de reacción. Una vez el sistema está en la zona del TS, la reorganización electrónica toma un peso muy importante con valores del 36% para (iii) $\text{H}^+$  y del 28% para (iii) $\text{H}_3\text{O}^+$ . La catálisis ácida con  $\text{H}_3\text{O}^+$  presenta resultados más bajos tanto para la energía de activación como para la fuerza de reacción con respecto a la catálisis con  $\text{H}^+$ .

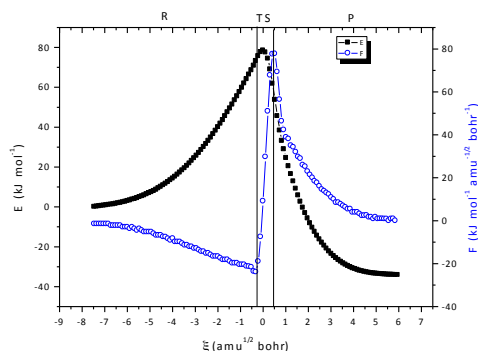
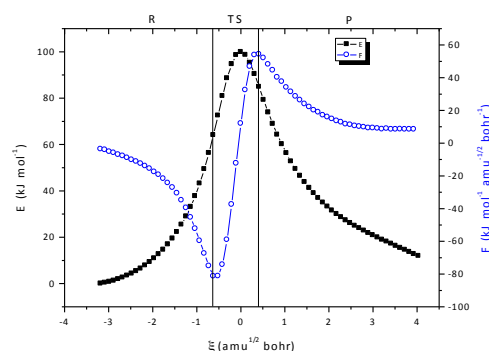
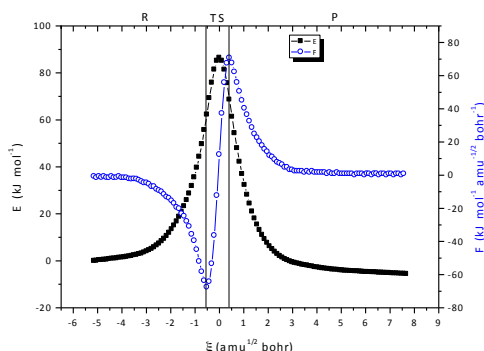
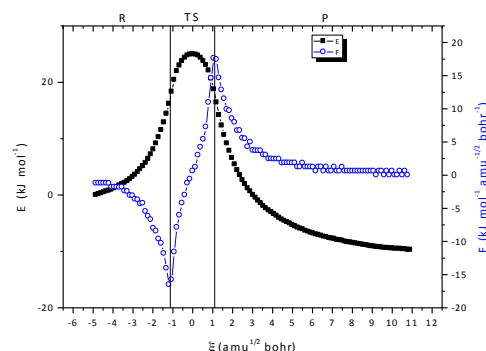
La suma de las estrategias en (ii) y (iii) dan lugar al mecanismo (iv), que recoge tanto la transferencia protónica por asistencia de una molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ -

puede como la potenciación de la electrofilia del carbono ante la presencia de  $\text{H}_3\text{O}^+$  sobre el grupo carbonilo. Nótese que este mecanismo integra no sólo a ambas estrategias, sino al número y especie de moléculas que mejores resultados han dado por separado. Así, encontramos aquí que gracias a la presencia de la molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ -puente, el valor de la fuerza de reacción a  $\xi_1$  es de  $-16.5 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ amu}^{-1/2} \text{ bohr}^{-1}$ , el más pequeño en términos absolutos obtenido para esta propiedad en el presente estudio. Eliminada la tensión angular, el efecto del  $\text{H}_3\text{O}^+$  se realiza obteniendo una catálisis de  $25.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Por otro lado, una vez en la región del TS, el porcentaje de reorganización electrónica es del 35%, similar al resto de mecanismos con carga neta mono-positiva.

Todos estos resultados nos permiten adelantar tres conclusiones: i) sistemas que poseen una estructura de TS formada por ciclos tensos, evolucionan a un valor muy alto en la fuerza de reacción durante el proceso de reorganización geométrica; ii) el ordenamiento geométrico supone una “tasa” energética mayor que para el ordenamiento electrónico; y iii) el mecanismo (iv) exhibe los mejores valores desde el punto de vista catalítico pues recoge todas las ventajas de los sub-mecanismos que lo integran.

**Figura 4.4.2.** Energía ( $E$ , cuadrados negros y sólidos), en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , y fuerza de reacción ( $F$ , círculos azules y huecos), en  $\text{kJ mol}^{-1} \text{ amu}^{-1/2} \text{ bohr}^{-1}$ , frente a la coordenada de reacción intrínseca,  $\xi$ , en  $\text{amu}^{1/2} \text{ bohr}$ . Dos líneas verticales (para  $\xi_1$  y  $\xi_2$ ) separan la zona de reactivos (izquierda), la zona del TS (centro), y la zona de productos (derecha). Perfiles calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).



(ii)2H<sub>2</sub>O(iii)H<sup>+</sup>(iii)H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>

(iv)

La presencia de los ácidos de Brønsted sobre los reactivos, indican claramente que el carbono del formaldehído rompe la hibridación  $sp^2$ . Por otro lado, las geometrías de los TSs muestran un valor creciente en la distancia  $O \cdots H$  formaldehído-HBD a lo largo de la serie  $(iii)H^+ < (iii)H_3O^+ < (iv)$ , y una muy corta distancia  $C \cdots O$  formaldehído-metanol, especialmente cuando se comparan con aquellas obtenidas en los TSs de sistemas neutros, en los cuales el rango está entre 1.671 y 1.689 Å.

En estos productos, se observa una disociación de una molécula de H<sub>2</sub>O formada a raíz del oxígeno carbonílico. Este efecto es mucho más pronunciado en el caso de  $(iii)H^+$ , donde la distancia entre el átomo de carbono del producto y el átomo de oxígeno de la molécula de agua saliente es de 1.782 Å. Dicha distancia intermolecular disminuye con la presencia de moléculas de H<sub>2</sub>O explícitas, siendo de 1.623 Å para  $(iii)H_3O^+$ , y de 1.526 Å para (iv), para una y dos moléculas de H<sub>2</sub>O, respectivamente. Para esta serie, los valores de la densidad electrónica,  $\rho$ , y de su Laplaciana,  $\nabla^2\rho$ , en el BCP  $C \cdots OH_2$ , indican una

evolución desde una interacción débil a un enlace formalmente covalente. Para  $\rho$  tenemos valores de 0.103, 0.152 y 0.141 au, y para  $\nabla^2\rho$  de 0.108, -0.060 y -0.237 au, respectivamente. Un procedimiento similar se ha descrito teórica y experimentalmente como una manera efectiva de generar carbocationes en fase gas a partir de la protonación de alcoholes.<sup>4,5</sup> Estos cambios tienen su correspondencia en el acortamiento del enlace C-O incipiente, de manera que la distancia  $C\cdots OH_2$  es inversamente proporcional al mismo. En concreto, estos valores alcanzan los 1.291, 1.327 y 1.400 Å para (iii)H<sup>+</sup>, (iii)H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> y (iv), en cada caso (ver valores en la **Figura 4.4.1**, en cursiva).

Por lo general, puede verse una gran similitud entre las estructuras de los puntos estacionarios de la fuerza (a  $\xi_1$  y  $\xi_2$ ) y la estructura del TS correspondiente.

#### 4.4.2. Potencial químico electrónico y flujo electrónico de reacción

La evolución del potencial químico electrónico,  $\mu$ , a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción (ver **Figura 4.4.3**), ofrece información importante en términos de la actividad electrónica de la reacción. En base a las regiones donde tienen lugar los cambios más notables en  $\mu$ , podemos clasificar a los mecanismos estudiados en tres tipos: i) mecanismos (i), (ii)H<sub>2</sub>O y (ii)2H<sub>2</sub>O, donde los mayores cambios ocurren en las zonas de reactivos y TS; ii) mecanismos (iii)H<sup>+</sup> y (iii)H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, donde éstos tiene lugar en las regiones de reactivos y productos; y iii) mecanismo (iv), donde los cambios se concentran básicamente en la zona del TS.

Podemos analizar los perfiles de  $\mu$  de estas reacciones en base a la carga total de los sistemas considerados. En el caso del perfil de  $\mu$  para los mecanismos neutros (i) y (ii), se observa una tendencia creciente, prácticamente lineal, en la región de reactivos mientras que en la región del TS sucede una reducción profunda. Un perfil similar ha sido descrito en la literatura por Flores-Morales *et al.* en la primera etapa de la reacción de Maillard.<sup>6</sup> En todos los casos neutros,

los perfiles se caracterizan por una presencia de un máximo sobre la región del TS (en el entorno próximo a  $\xi_1$ ).

El perfil del potencial químico en los sistemas catiónicos (iii) $H^+$  y (iii) $H_3O^+$  muestra tres puntos críticos: dos máximos, uno antes de  $\xi_1$  y otro después de  $\xi_2$ , y un mínimo localizado sobre  $\xi_{TS}$ . La región perteneciente al TS presenta una baja actividad de esta propiedad. Además, los valores de  $\mu$  presentan altas diferencias (80-100 kJ mol<sup>-1</sup>) para cada una de esas reacciones, en contraste con lo que se observa en los casos con carga neta cero. El mecanismo (iv) exhibe una tendencia completamente diferente con un mínimo y un máximo en los límites donde empieza y termina el área del TS.

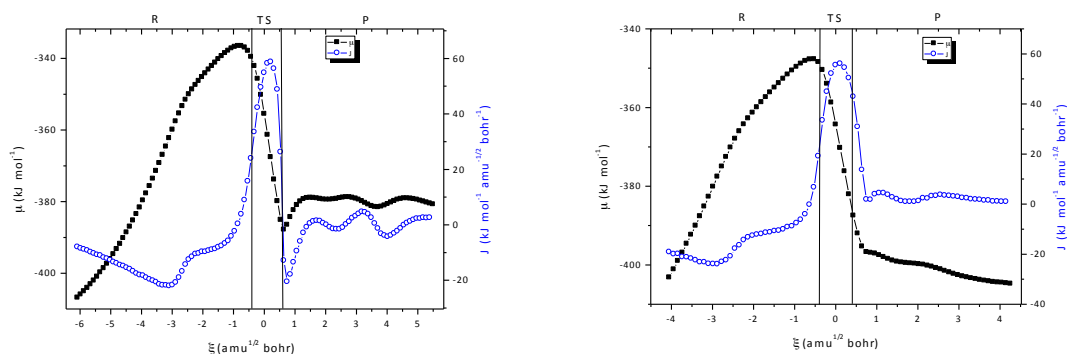
En cuanto al análisis del flujo electrónico de reacción (REF),  $J$ , éste nos permite describir los cambios en la pendiente del potencial químico electrónico. Los mecanismos estudiados aquí presentan valores cercanos a cero en las regiones cercanas a  $\xi_R$  y  $\xi_P$ . La única excepción corresponde al mecanismo (iii) $H^+$  donde la reacción empieza y termina en un régimen de flujo no nulo. Esto indica la inestabilidad de los reactivos y de los productos, acompañando al hecho de que es la única reacción de este estudio que no es espontánea ( $E_R = 11.9$  kJ mol<sup>-1</sup>). Los cambios principales en el REF están localizados en los TSs pudiendo describirse tres comportamientos: i) para (i) y (ii), el REF posee un máximo sobre  $\xi_{TS}$  con grandes valores directamente asociados a la transferencia protónica; ii) para (iii), el REF decrece fuertemente desde  $\xi_1$  hasta  $\xi_2$  por la formación del nuevo enlace covalente C-O potenciado por el aumento de electrofilia del carbono; y iii) para (iv), el REF aumenta fuertemente desde  $\xi_1$  hacia  $\xi_2$ .

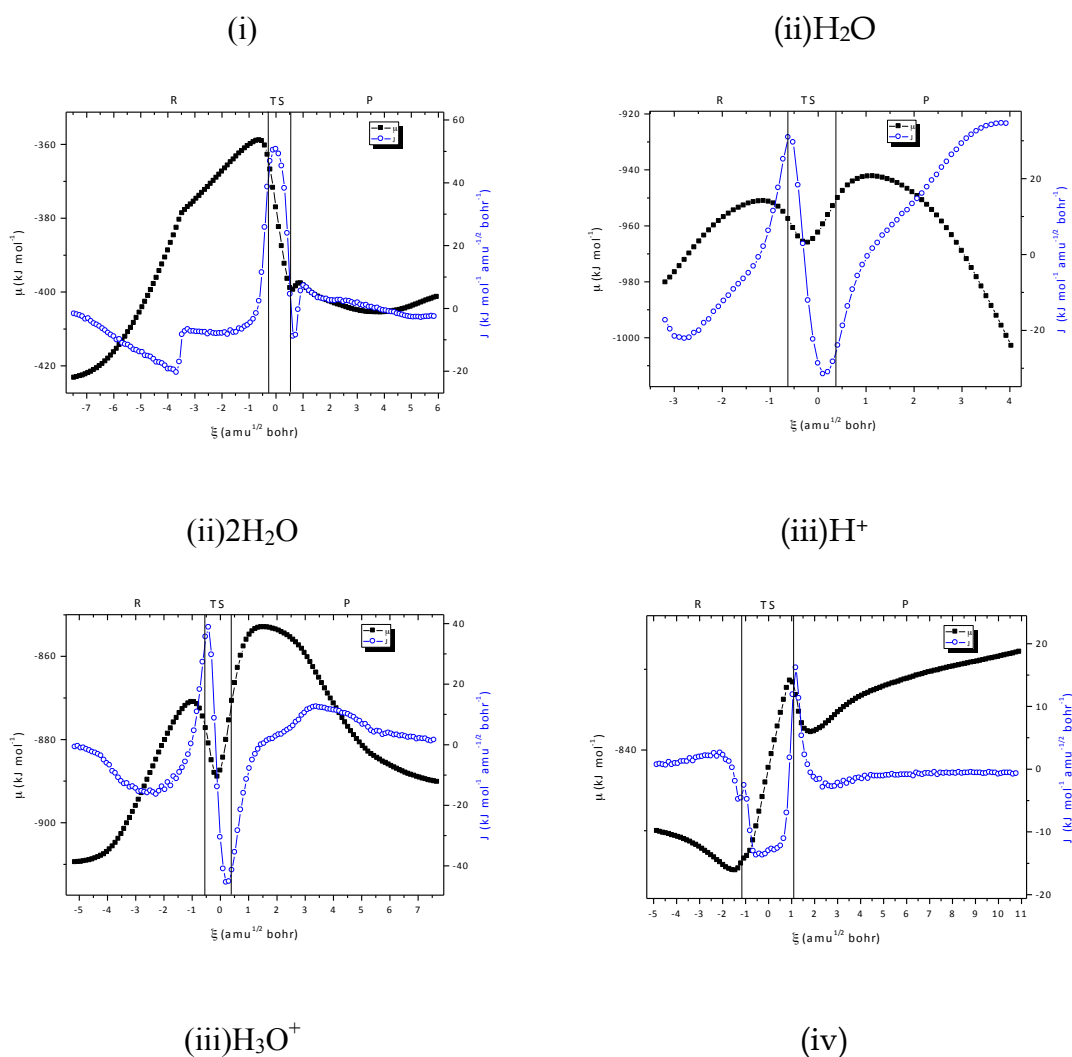
Todos los mecanismos estudiados, excepto (iv), comienzan con un proceso de debilitamiento del enlace doble covalente C=O, lo que está indicado por un flujo negativo en la región de reactivos. El cambio a un flujo positivo está gobernado por procesos de fortalecimiento o formación de enlaces: la transferencia protónica con la formación del enlace O-H y la formación del nuevo enlace C-O son responsables de este suceso. Después de ello, los mecanismos (i) y (ii) no experimentan actividad electrónica. Los mecanismos

para (iii) exhiben dos puntos estacionarios en el REF: un máximo sobre  $\xi_1$  y un mínimo sobre  $\xi_2$ . Este hecho indica una pobre sincronización en un proceso en que las dos fases están claramente separadas: la formación de un enlace C-O viene seguida de la transferencia protónica. Adicionalmente, los valores del REF para los procesos en (iii) muestran valores negativos en los comienzos de la región de productos, evolucionando a lo largo de esta misma zona hacia valores positivos con la salvedad de que para (iii)H<sup>+</sup> se llega al flujo electrónico no nulo como hemos comentado anteriormente.

En (iv), la reacción comienza con un flujo positivo, atribuyéndose a un fortalecimiento por polarización. Aquí, también se observan dos puntos críticos dentro de la zona del TS. Sin embargo, en este caso un primer mínimo se obtiene sobre  $\xi_1$  seguido de una región de valores casi constantes del REF, para finalmente experimentar un repentino máximo hacia  $\xi_2$ . En este mecanismo se encuentra, como en los casos anteriores, una sincronización muy pobre de las dos fases involucradas, y además, en un orden inverso de la rotura-formación de los enlaces, esto es, el desfase hace que se dé en primer lugar la transferencia protónica y posteriormente se establezca el enlace covalente C-O.

**Figura 4.4.3.** Potencial químico electrónico ( $\mu$ , cuadrados negros y sólidos), en kJ mol<sup>-1</sup>, y flujo electrónico de reacción ( $J$ , círculos azules y huecos), en kJ mol<sup>-1</sup> amu<sup>-1/2</sup> bohr<sup>-1</sup>, frente a la coordenada de reacción intrínseca,  $\xi$ , en amu<sup>1/2</sup> bohr. Dos líneas verticales separan la zona de reactivos (izquierda), la zona del TS (centro) y la zona de productos (derecha). Perfiles calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).





#### 4.4.3. Índice local de electrofilia del átomo de carbono del grupo carbonilo

La representación del índice de electrofilia local del átomo de carbono en el formaldehído frente a la coordenada de reacción (ver **Figura 4.4.4**) muestra que hay tres clases de perfiles. Por un lado, los mecanismos con carga neta cero exhiben un alto valor de índice de electrofilia en las etapas iniciales de la reacción. Así, para (i) y (ii), dichos valores a  $\xi_R$  son de 12.5, 10.8 y 14.1 kJ mol<sup>-1</sup>, respectivamente. A medida que el proceso avanza, estos valores disminuyen en torno a un rango de 1.0 a 2.0 kJ mol<sup>-1</sup> en las zona de los productos, debido a la formación incipiente del nuevo enlace C-O y al cambio de hibridación del

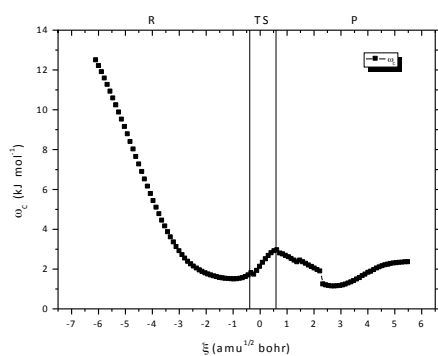


átomo de carbono, desde  $sp^2$  a  $sp^3$ . Es importante notar que, en la región del TS, hay un cambio en la tendencia que, una vez entrados en la zona de los productos, se vuelve a revertir. Además, las diferencias en el índice de electrofilia entre  $\xi_1$  y  $\xi_2$  ( $\Delta\omega_{C,TS}$ ) disminuyen con el tamaño del ciclo, siendo para (i) de 1.2 kJ mol<sup>-1</sup> (cuatro miembros), para (ii)H<sub>2</sub>O de 0.8 kJ mol<sup>-1</sup> (seis miembros) y para (ii)2H<sub>2</sub>O de 0.5 kJ mol<sup>-1</sup> (ocho miembros). Este comportamiento es común en todos los mecanismos neutros.

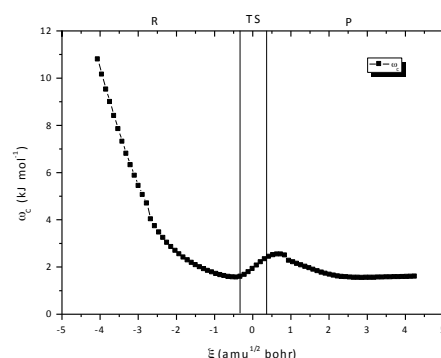
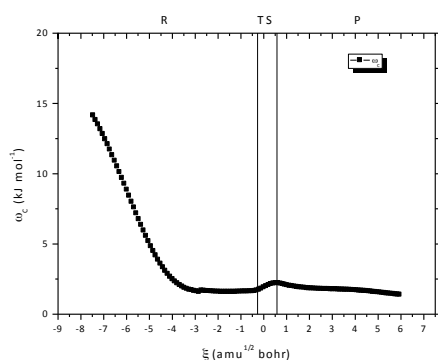
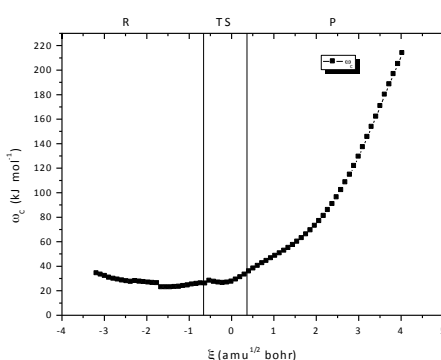
Por otro lado, los mecanismos catiónicos (iii)H<sup>+</sup>, (iii)H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> y (iv) presentan perfiles drásticamente diferentes. El mecanismo (iii)H<sup>+</sup> comienza con un valor alto de índice de electrofilia con respecto a los observados en los mecanismos neutros. Este es de 34.2 kJ mol<sup>-1</sup>. Ya en la región del TS y hasta llegar a  $\xi_P$ , esta propiedad experimenta un crecimiento exponencial, llegando a establecerse en este último punto en los 213.8 kJ mol<sup>-1</sup>. Este valor descomunal es un valor esperado, pues como se ha comentado anteriormente en los análisis del potencial químico y del REF, así como en las geometrías y en el análisis de la topología, se produce formalmente un carbocatión. Es evidente que el átomo de carbono en esta especie es uno de los centros electrofílicos más poderosos que existen pues alberga una carga positiva. En el mecanismo (iii)H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> se encuentra nuevamente un valor de índice de electrofilia potenciado en  $\xi_R$ , 47.0 kJ mol<sup>-1</sup>. Ignorando las pequeñas fluctuaciones que suceden en la región del TS –con una pendiente negativa, es decir, en la dirección opuesta a la observada para los mecanismos (i) y (ii)–, centramos nuestra atención en la región de los productos. Podemos confirmar nuevamente que, aunque el nuevo carbono  $sp^3$  permanece activado ( $\omega_C[\xi_P] \sim 25$  kJ mol<sup>-1</sup>) la molécula de agua no se elimina formalmente. Finalmente, el perfil para (iv) es realmente muy interesante por dos razones: en primer lugar, porque su evolución se muestra completamente diferente, y en segundo, porque aparecen valores anómalos del índice de electrofilia. En lo referente a éste, aumenta desde  $\xi_R$  hasta  $\xi_1$ , e inmediatamente disminuye desde  $\xi_1$  hasta  $\xi_{TS}$  hasta un punto ya dentro de la región de los productos en que comienza a decrecer. El rango de electrofilia se sitúa entre los 1.0 y 6.0 kJ mol<sup>-1</sup>, el más bajo medido en todos los mecanismos aquí desarrollados. Este hecho es

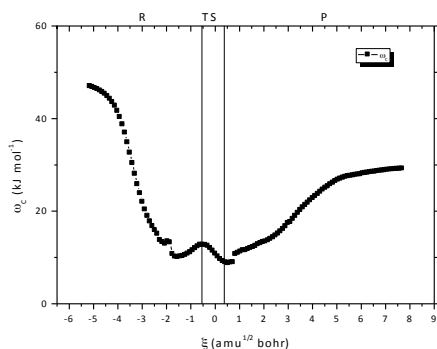
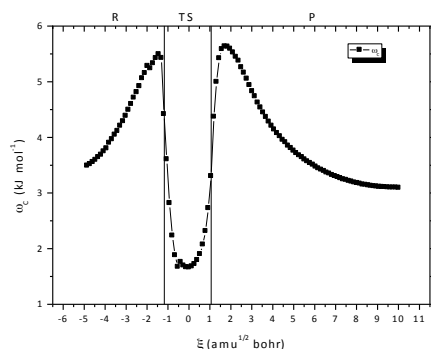
el responsable de la corta distancia  $C \cdots O$  característica desde inicios de la reacción, en otras palabras, la molécula de agua y el grupo ácido  $H_3O^+$  han transformado a los reactivos en un complejo activado estable donde el átomo de carbono ha perdido prácticamente todo su carácter  $sp^2$ . Claramente, el bajo valor del índice de electrofilia en  $\xi_P$ , comparable con los obtenidos en los mecanismos (i) y (ii), refuerzan la no eliminación de la molécula de agua.

**Figura 4.4.4.** Índice local de electrofilia del átomo de carbono del grupo carbonilo ( $\omega_C$ , cuadrados negros y sólidos) en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , frente a la coordenada de reacción intrínseca,  $\xi$ , en  $\text{amu}^{1/2} \text{ bohr}$ . Dos líneas verticales separan la zona de reactivos (izquierda), la zona del TS (centro) y la zona de productos (derecha). Perfiles calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).



(i)

(ii)H<sub>2</sub>O(ii)2H<sub>2</sub>O(iii)H<sup>+</sup>

(iii)  $\text{H}_3\text{O}^+$ 

(iv)

## Bibliografía

- (1) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 8250.
- (2) Casadei, M. A.; Galli, C.; Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1051.
- (3) Alkorta, I.; Popelier, P. L. A. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 2933.
- (4) Abboud, J.-L. M.; Alkorta, I.; Dávalos, J. Z.; Müller, P.; Quintanilla, E. In *Adv. Phys. Org. Chem.*; Academic Press: New York, USA, 2002; Vol. Volume 37, p 57.
- (5) Esseffar, M.; El Mouhtadi, M.; López, V.; Yáñez, M. *J. Mol. Struc.: THEOCHEM* **1992**, *255*, 393.
- (6) Flores-Morales, P.; Gutiérrez-Oliva, S.; Silva, E.; Toro-Labbé, A. *J. Mol. Struc.: THEOCHEM* **2010**, *943*, 121.



#### 4.5. Estudio teórico en la formación de hemiacetales para la reacción entre el metanol y los derivados de $CX_3CHO$ ( $X = H, F, Cl, Br, I$ )

La formación de hemiacetales para la reacción entre el metanol y los derivados de  $CX_3CHO$  ( $X = H, F, Cl, Br, I$ ) lleva consigo la obtención de productos quirales. Su estudio teórico en fase gas y a nivel B3LYP/6-311++G(d,p), se desarrolla en base a tres estrategias: i) mecanismo a partir de los monómeros aislados; ii) a través de la asistencia de una molécula adicional de metanol como mediadora en la transferencia protónica; y iii) con la asistencia de una molécula de producto hemiacetal quiral.

A la serie de compuestos  $CX_3CHO$ , donde  $X = H, F, Cl, Br, I$ , se les conoce como acetaldehído, fluoral, cloral, bromal y yodal.<sup>1,2</sup> Entre los aspectos más destacados de su química sobresale su capacidad de hidratación en presencia de agua, a excepción del yodal que no ha sido aislado experimentalmente.<sup>1</sup> El fluoral es un compuesto muy importante por el valor de su sintón  $CF_3$  en síntesis. Asimismo, es utilizado en catálisis asimétrica<sup>3</sup> y no está involucrado en la reducción de la capa de ozono.<sup>4</sup> Por otro lado, el cloral, y más especialmente su hidrato, es un compuesto muy famoso por su uso y abuso como sedante e hipnótico muy empleado hasta mediados del siglo XX.

##### 4.5.1. Características de los aldehídos aislados

Las estructuras de los aldehídos  $CH_3CHO$ <sup>5</sup> y  $CF_3CHO$ <sup>6</sup> han sido determinadas experimentalmente en fase gas. Las distancias de enlace calculadas (ver **Tabla 4.5.1**) se encuentran en concordancia con las experimentales, siendo las primeras ligeramente mayores. La sustitución de halógenos sobre el grupo  $CX_3$  (carbono  $sp^3$ ) ejerce un efecto importante en la distancia C-C, con variaciones de hasta 0.05 Å. Además, la distancia de enlace C-O presenta un orden inverso con las electronegatividades de Pauling de los átomos X.<sup>7</sup>

**Tabla 4.4.1** Distancias de enlace, en Å, calculadas a nivel computacional B3LYP/6-311++G(d,p), y experimentales<sup>5,6</sup> (en paréntesis) de los aldehídos aislados.

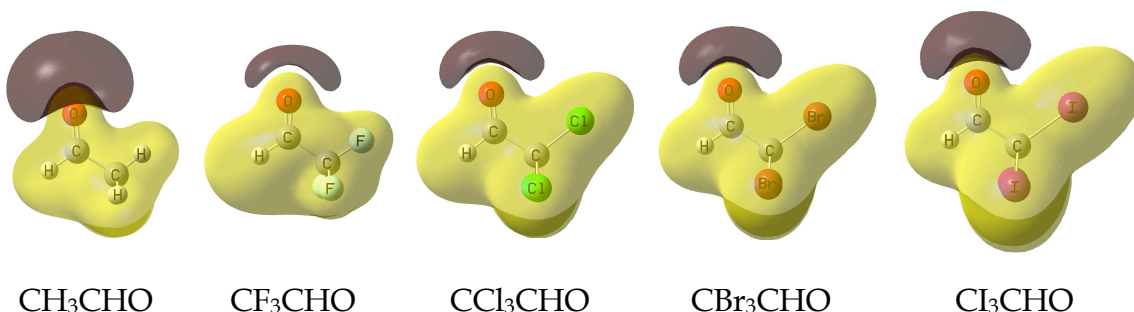
Enlace	CH <sub>3</sub> CHO	CF <sub>3</sub> CHO	CCl <sub>3</sub> CHO	CBr <sub>3</sub> CHO	Cl <sub>3</sub> CHO
C-O	1.206 (1.216)	1.194 (1.204)	1.191	1.193	1.197
C-H	1.112 (1.114)	1.106 (1.090)	1.104	1.104	1.106
C-C	1.504 (1.501)	1.547 (1.540)	1.551	1.543	1.532
C-X <sup>a</sup>	1.094 (1.086)	1.343 (1.332)	1.790	1.962	2.174

<sup>a</sup>Valor promedio.

El MEP en la iso-superficie  $\pm 0.030$  au de los aldehídos aislados (ver **Figura 4.5.1**), se caracteriza por poseer una lóbulo de densidad electrónica negativa alrededor del oxígeno carbonílico (región oscura), mientras que el conjunto de la molécula se encuentra rodeada de densidad electrónica positiva (región clara). Se presentan dos mínimos profundos correspondientes a los dos pares solitarios del átomo de oxígeno carbonílico. Con el objetivo de obtener una estimación cualitativa de la nucleofilia del mencionado átomo de carbono, se evaluó el MEP en la iso-superficie perpendicular de densidad electrónica 0.001 au que está asociada a la superficie de van der Waals (vdW), presentando un máximo perteneciente al átomo de carbono carbonílico (ver **Tabla 4.5.2**). El primer efecto claro de la sustitución de los átomos de hidrógeno por átomos de halógeno, es una reducción de la región negativa asociada al carbonilo. Así, el mínimo absoluto en el acetaldehído es de  $-0.076$  au mientras que en el fluoral es de  $-0.044$  au. El resto de los valores de los derivados halogenados son ligeramente más negativos que en el fluoral, aumentando ese valor con el tamaño del halógeno.

El valor positivo del MEP en la iso-superficie 0.001 au de densidad electrónica sobre el átomo de carbono carbonílico está también muy afectado por la presencia de los átomos de halógeno. Sin embargo, en este caso la distribución de valores es más complicada que previamente, siendo el fluoral el de mayor valor positivo, seguido del cloral, acetaldehído, bromal y finalmente, con un valor muy bajo, se localiza el yodal.

**Figura 4.5.1.** MEP en la iso-superficie  $\pm 0.030$  au. Las regiones oscuras y claras están asociadas a valores negativos y positivos, respectivamente. Cálculos a nivel computacional B3LYP/6-311++G(d,p).



**Tabla 4.5.2.** Mínimos MEP asociados al átomo de oxígeno carbonílico y valor de la iso-superficie de densidad electrónica a 0.001 au perpendicular al átomo de carbono. Cálculos a nivel computacional B3LYP/6-311++G(d,p).

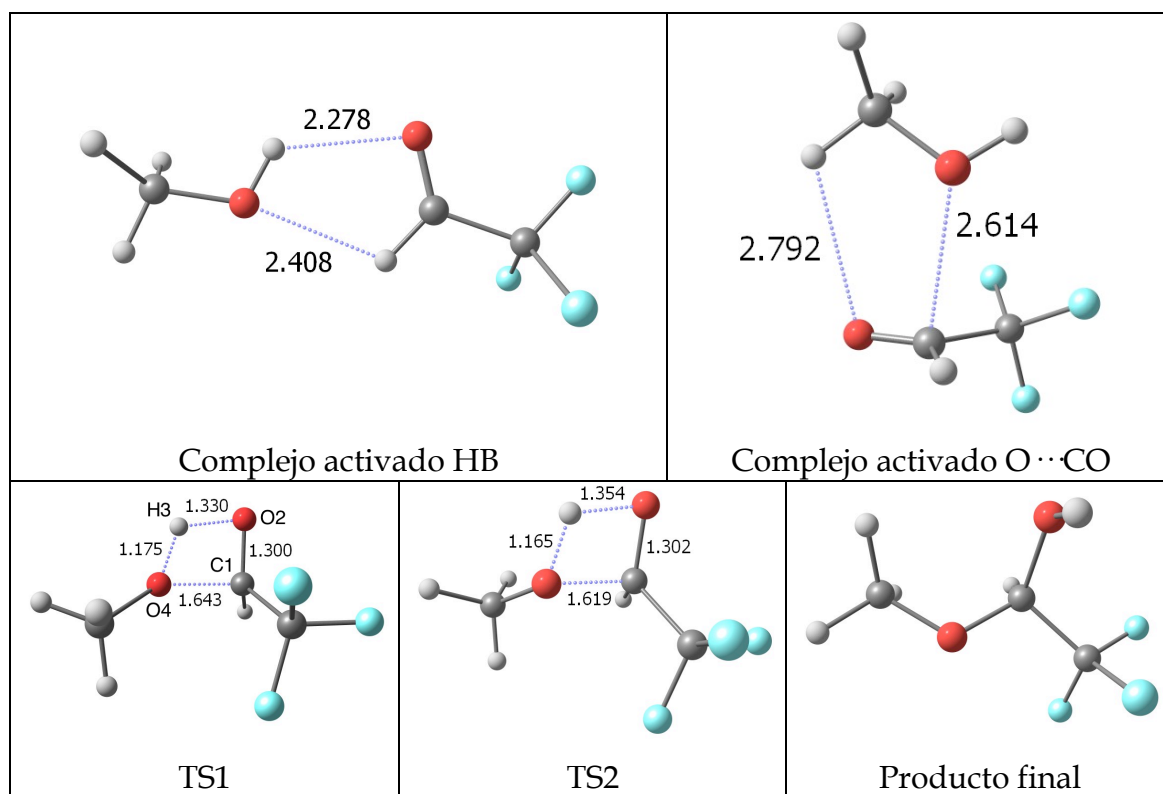
Punto MEP	<chem>CH3CHO</chem>	<chem>CF3CHO</chem>	<chem>CCl3CHO</chem>	<chem>CBr3CHO</chem>	<chem>Cl3CHO</chem>
Mínimo 1 (O)	-0.076	-0.044	-0.049	-0.051	-0.055
Mínimo 2 (O)	-0.073	-0.041	-0.046	-0.050	-0.055
C (0.001 au)	0.022	0.046	0.027	0.019	0.006

#### 4.5.2. Mecanismo de reacción para los reactivos aislados

El esquema del mecanismo de reacción de los reactivos aislados se detalla en la **Figura 2.8**. Las dos moléculas interactuantes forman complejos soportados por puentes de hidrógeno (HB) antes de que la reacción se lleve a cabo. En base al análisis AIM, en estos complejos encontramos dos tipos de HBs: uno entre el grupo OH del metanol y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo, y otro entre el grupo CH del aldehído y el oxígeno del grupo hidroxilo del metanol. Las energías relativas de esos complejos están entre  $-21.7$  y  $-16.7$  kJ mol $^{-1}$  con respecto a los monómeros aislados (ver **Tabla 4.5.3**). El complejo más estable corresponde a aquel que se forma con el acetaldehído, mientras que los aldehídos halogenados muestran energías relativas similares (entre  $-17.5$  y  $-16.7$  kJ mol $^{-1}$ ). En el caso de los derivados de flúor y cloro, se puede obtener otro complejo que muestra una interacción  $O \cdots CO$  similar a la descrita en el

ácido salicílico<sup>8</sup> y en algunos confórmeros de la D-eritrosa y la D-treosa.<sup>9</sup> En el presente caso, se observa una interacción  $\text{CH}\cdots\text{O}$  adicional (ver **Figura 4.5.2**). Los dos complejos mínimos encontrados para el fluoral muestran energías similares, en concreto  $-17.5 \text{ kJ mol}^{-1}$  para el que presenta las interacciones HB y  $-17.8 \text{ kJ mol}^{-1}$  para el complejo con interacción  $\text{O}\cdots\text{CO}$ , mientras que en el caso del cloral, el complejo HB es más estable ( $-17.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) que aquel con interacción  $\text{O}\cdots\text{CO}$  ( $-10.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).

**Figura 4.5.2.** Puntos estacionarios (mínimos y TSs) en la reacción de formación del hemiacetal entre el metanol y el fluoral. Las distancias intermoleculares de las interacciones débiles se muestran en Å. Cálculos a nivel computacional B3LYP/6-311++G(d,p).



Los productos hemiacetales se enumeran en función de los sustituyentes halogenados. Así, **1**, **2**, **3**, **4** y **5**, se refieren a  $\text{CH}_3\text{OCHOHCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OCHOHCF}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OCHOHCCl}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OCHOHCHBr}_3$  y  $\text{CH}_3\text{OCHOHCHCl}_3$ , respectivamente.



**Tabla 4.5.3.** Energía relativa, en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , de los puntos estacionarios con respecto a la suma de los monómeros aislados ( $\text{CH}_3\text{OH}$  y  $\text{CX}_3\text{CHO}$ ). Cálculos a nivel computacional B3LYP/6-311++G(d,p).

Sist.	R HB	R O $\cdots$ CO	TS1	TS2	P
1	-21.7	—	149.4	145.1	-38.4
2	-17.5	-17.8	133.0	127.0	-65.6
3	-17.2	-10.8	149.1	138.3	-47.0
4	-16.7	—	156.7	144.9	-38.5
5	-17.2	—	166.4	152.7	-27.3

Dos configuraciones de TSs han sido consideradas. En la primera, TS1, los grupos  $\text{CH}_3$  y  $\text{CX}_3$  se encuentran enfrentados, mientras que en el TS2, estos dos grupos están apuntando a caras diferentes del plano del sitio de reacción. En todos los casos, TS2 muestra barreras de activación más bajas que TS1, y a su vez, estas diferencias aumentan con el tamaño del átomo X. Así, dichas divergencias son de 4.3, 6.0, 10.8, 11.9 y  $13.7 \text{ kJ mol}^{-1}$  para  $X = \text{H, F, Cl, Br, I}$ . En lo concerniente a los TSs2, las barreras más bajas se encuentran en el fluoral, seguido por el cloral y el bromal, las cuales son someramente menores que para el acetaldehído, culminando esta serie con el yodal. Este ordenamiento es muy similar al que se encontró para los máximos del MEP en la iso-superficie 0.001 au de densidad electrónica sobre el átomo de carbono carbonílico de los aldehídos aislados previamente discutidos. Así, se obtiene una correlación lineal entre las citadas barreras y dichos valores, con coeficientes de correlación de 0.98 y 0.97 para las reacciones llevadas a cabo a través de los estados de transición tipo de TS1 y TS2, respectivamente ( $n = 5$ ).

La región de formación y rotura de enlaces se caracteriza por la presencia de un ciclo de cuatro miembros con un promedio de distancias de 1.30 (C1-O2), 1.31 (O2-H3), 1.67 (C1-O4) y 1.18 (O4-H3) Å. Las distancias interatómicas más cortas en éstos se localizan para el TS2 del fluoral, excepto para el enlace  $\text{C}=\text{O}$ , que es más corta en el TS1 del cloral. Por otro lado, las distancias más largas se encuentran en los TSs del acetaldehído. Otras tendencias sistemáticas en las estructuras de los TSs se observan en las distancias interatómicas  $\text{C1}=\text{O2}$  y en la

formación del enlace  $O2 \cdots H3$ , más largas en los TSs2 que en los TSs1, ocurriendo lo contrario con la formación del enlace  $C1 \cdots O4$  y con la rotura del enlace  $O4-H3$ , en los cuales son más largas en los TSs1 que en los TSs2.

Finalmente, se llevó a cabo una búsqueda conformacional de los mínimos de los productos en sus PESs, aunque para este estudio se han considerado las conformaciones más estables de estos hemiacetales (en todos los casos,  $tg'$ ). En la **Tabla 4.5.4** se encuentran los valores geométricos de este estudio conformacional. En todos los casos, los productos presentan una mayor estabilidad que los monómeros aislados y que los complejos reactivos. El patrón energético observado para los reactivos es similar al encontrado para los TSs2, siendo el derivado fluorado el más estable y el derivado yodado el menos. Además, se obtiene una correlación lineal muy buena entre los valores de la energía de activación para los TSs2 y de reacción para los productos ( $R^2 = 0.997$  con  $n = 5$ ).

**Tabla 4.5.4.** Energía relativa, en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , para todos los mínimos localizados de los compuestos **1** a **5**, calculados a nivel computacional B3LYP/6-311++G(d,p). También se presentan los ángulos diedros  $\text{COC}^*\text{C}$  y  $\text{HOC}^*\text{C}$ , en  $^\circ$ , y su conformación ( $g'$ ,  $g$  y  $t$ ). El asterisco, \*, hace alusión al carbono estereogénico.

Mín. de <b>1</b>	$E_{rel}$	$\varphi_{\text{COC}^*\text{C}}$	$\varphi_{\text{HOC}^*\text{C}}$	Conf.
a	11.0	-81	-169	$g't$
b	15.5	-84	-66	$g'g'$
c	0.0	-170	-54	$tg'$
d	7.7	55	175	$gt$
e	19.7	66	-38	$gg'$
f	8.7	-175	160	$tt$

Mín. de 2	$E_{rel}$	$\varphi_{COC^*C}$	$\varphi_{HOC^*C}$	Conf.
a	0.0	-165	-60	$tg'$
b	10.5	-170	74	$tg$
c	11.5	64	162	$gt$
d	15.1	71	-46	$gg'$
e	17.1	74	59	$gg$

Mín. de 3	$E_{rel}$	$\varphi_{COC^*C}$	$\varphi_{HOC^*C}$	Conf.
a	0.0	-163	-63	$tg'$
b	8.7	-170	71	$tg$
c	18.5	71	160	$gt$
d	19.0	101	-48	$gg'$
e	19.2	84	58	$gg$

Mín. de 4	$E_{rel}$	$\varphi_{COC^*C}$	$\varphi_{HOC^*C}$	Conf.
a	0.0	-163	-62	$tg'$
b	8.6	-170	68	$tg$
c	21.8	72	158	$gt$
d	19.9	105	58	$gg$

Mín. de 5	$E_{rel}$	$\varphi_{COC^*C}$	$\varphi_{HOC^*C}$	Conf.
a	0.0	-164	-62	$tg'$
b	7.8	-171	69	$tg$
c	25.2	74	159	$gt$

#### 4.5.3. Mecanismo de reacción asistido por una molécula adicional de metanol

El esquema del mecanismo de reacción de formación de hemiacetales asistido por una molécula de metanol se describió en la **Figura 2.9** y dista del anterior en que una molécula de metanol-puente actúa como mediadora en la transferencia

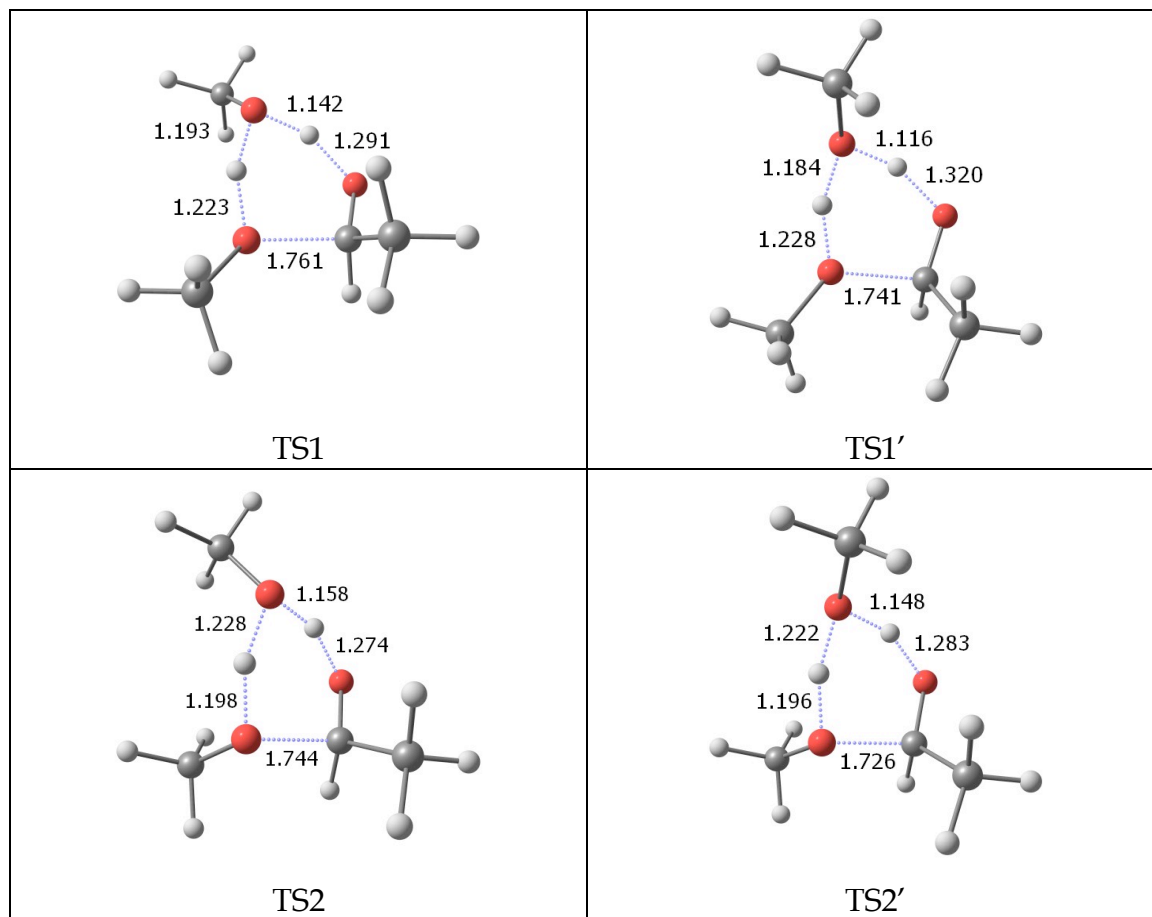
protónica. En este caso, los complejos más estables formados entre las tres moléculas son aquellos que presentan interacciones por HB. Sólo para el fluoral se observa un segundo complejo con interacción  $O \cdots CO$  pero con una energía relativa de  $-37.8 \text{ kJ mol}^{-1}$ , claramente menos estable que aquel que posee solamente interacciones de tipo HB ( $-58.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ , ver **Tabla 4.5.5**).

**Tabla 4.5.5.** Energía relativa, en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , de los puntos estacionarios con respecto a la suma de los monómeros aislados (dos moléculas de  $\text{CH}_3\text{OH}$  y una de  $\text{CX}_3\text{CHO}$ ). Cálculos a nivel computacional B3LYP/6-311++G(d,p).

Sist.	R HB	TS1	TS1'	TS2	TS2'	P
1	-60.5	55.9	62.2	50.6	50.1	-68.3
2	-58.1	25.5	—	19.4	12.9	-99.0
3	-57.7	—	—	35.6	30.2	-76.8
4	-56.8	—	—	45.2	40.1	-65.7
5	-57.0	—	—	57.7	52.3	-53.5

Como en el caso de la reacción con los reactivos aislados, se pueden considerar dos tipos de TSs. El TS1, en el que los grupos  $\text{CH}_3$  y  $\text{CX}_3$  involucrados en la reacción se encuentran enfrentados estéricamente, y el TS2, donde apuntan hacia caras distintas. En este particular, el tipo TS1 sólo se ha localizado en dos compuestos ( $X = \text{H}, \text{F}$ ), mientras que en el resto de los casos, éste evoluciona a lo largo del proceso de optimización hacia el tipo TS2 por cuestiones claramente estéricas. Además, la posición relativa de la molécula de metanol-puente tiene también un efecto en las energías de activación (hasta  $6.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Nuevamente, el grupo  $\text{CH}_3$  de este último podría estar orientado hacia la cara del grupo  $\text{CX}_3$  o hacia la opuesta en conjunción con el grupo  $\text{CH}_3$  del metanol reactivo, teniendo, TS1, TS1', TS2 y TS2' (ver **Figura 4.5.3**).

**Figura 4.5.3.** TS1, TS1', TS2 y TS2' en la reacción de formación del hemiacetal entre el metanol y el acetaldehído asistida por una molécula adicional de metanol. Las distancias intermoleculares de las interacciones débiles se muestran en Å. Cálculos a nivel computacional B3LYP/6-311++G(d,p).



Las barreras de los TSs2 se reducen ampliamente comparadas con las correspondientes entre los sistemas aislados debido a la presencia de la molécula de metanol-puente que asiste en la transferencia protónica. Estos resultados están en concordancia con estudios previos que muestran que las barreras de activación se reducen de manera significativa cuando participan en el mecanismo moléculas de disolvente como asistentes de transferencia protónica.<sup>10-14</sup> En todos los casos, TS2' es más estable que TS2, con diferencias entre 0.5 y 6.3 kJ mol<sup>-1</sup>. Sólo en el caso del acetaldehído, se obtienen los TSs de tipo TS1 y TS1', siendo la energía de activación del TS1' mayor que para el TS1, exactamente 6.3 kJ mol<sup>-1</sup>. El TS1' para el fluoral no existe en la PES. Así, podemos decir que: i) en TS2', la presencia de un grupo voluminoso CX<sub>3</sub> hace

que la molécula de metanol-puente pueda poseer una orientación con un mayor grado de verticalidad, y la congestión espacial permite a su grupo  $\text{CH}_3$  disponerse en virtud de minimizar los efectos estéricos con respecto a TS2; y ii) En TS1', la orientación de los grupo  $\text{CH}_3$  y  $\text{CX}_3$  conducen a estructuras estéricamente muy congestionadas, por esta razón, cloral, bromo y yodal, e incluso el fluoral (que sí se obtiene el TS1), no la exhiben.

Cuando se consideran sólo a los derivados halogenados, se obtiene una muy buena correlación entre sus barreras y los máximos MEP 0.001 au de densidad electrónica sobre el átomo de carbono carbonílico ( $R^2 = 0.997$  y  $0.996$  para TS2' y TS2, respectivamente,  $n = 4$ ).

La comparación de las geometrías de los TSs en las reacciones de los monómeros aislados y a través de la asistencia con metanol muestra que en este último caso, todas las interacciones interatómicas análogas son sensiblemente mayores a excepción del enlace  $\text{C}=\text{O}$ , el cual es más corto. Así, la presencia de esta molécula adicional relaja las estructuras de los TSs ante la formación de ciclos de seis miembros menos tensionados.<sup>15</sup>

La energía de los productos complejados con metanol indican que el promedio de la reacción es espontánea en todos los casos, salvo para el yodal. Por otro lado, estas diferencias energéticas entre los complejos formados por los reactivos y en sus productos, son más bajas que en el mecanismo previo a éste, a excepción nuevamente del yodal.

#### 4.5.4. Mecanismo de reacción asistido por una molécula adicional de producto hemiacetal quiral

El complejo formado entre los reactivos y una molécula de producto hemiacetal, muestra una cadena cíclica de HBs, actuando todas las moléculas involucradas como dadores y aceptores de HB simultáneamente. En este caso, la molécula de hemiacetal que asiste en la reacción (ver **Figura 2.9**), actúa con el grupo éter como HBA, y con el grupo hidroxilo como HBD. La energía relativa de estos complejos con respecto a los monómeros aislados es someramente

menos estable que en el caso del uso de dos moléculas de metanol y del  $CX_3CHO$  discutido previamente (**Tabla 4.5.6**).

**Tabla 4.5.6.** Energía relativa, en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , de los puntos estacionarios con respecto a la suma de los monómeros aislados (una molécula de  $CH_3OH$  y dos moléculas de hemiacetal  $CX_3CHO$ ). Cálculos a nivel computacional B3LYP/6-311++G(d,p).

Sist.	R HB	TS1 (R,pro-R)	TS1 (R,pro-S)	TS2 (R,pro-R)	TS2 (R,pro-S)	P (R,R)	P (R,S)
<b>1</b>	-56.3	69.6	71.7	61.7	63.2	-68.2	-72.9
<b>2</b>	-54.1	46.2	—	34.6	37.7	-89.1	-99.3
<b>3</b>	-51.5	—	—	52.7	56.4	-65.0	-70.6
<b>4</b>	-46.6	—	—	66.6	70.4	-48.7	-53.4
<b>5</b>	-43.2	—	—	78.7	77.7	-30.2	-32.9

Debido a la naturaleza quiral del hemiacetal involucrado en esta reacción, se consideran cuatro TSs. Dos de tipo TS1 ( $R_{\text{pro-R}}$  y  $R_{\text{pro-S}}$ , atendiendo a la cara diastereotópica) y dos de tipo TS2 (ídem). Los índices 1 y 2 indican, como ya se ha comentado, la orientación relativa de los grupos voluminosos. Además, la formación incipiente de enlaces en el TS induce a un nuevo centro quiral en el hemiacetal. Así, el TS y el producto final se identificarán con esa quiralidad, ( $R$ ) siempre para la molécula de hemiacetal asistente, y ( $R$ ) o ( $S$ ) para la nueva molécula de hemiacetal a formarse. Asumiendo que el principio de violación de paridad<sup>16,17</sup> es despreciable en estos compuestos, se ha estudiado solamente la estabilidad de las parejas de enantiómeros homo y heteroquirales ( $R,R$ ) y ( $R,S$ ), al considerarse idénticas a la de las parejas ( $S,S$ ) y ( $S,R$ ), respectivamente.

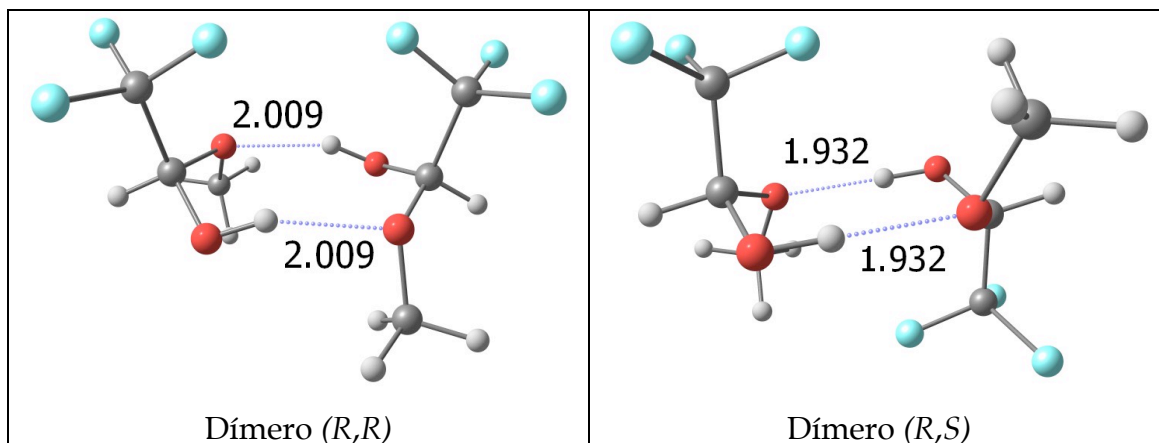
Como en casos anteriores, TS1 es menos estable que TS2. Además, la energía de activación en TS2 es mayor que en la correspondiente reacción asistida por una molécula de metanol adicional, y por ello, esta última es más favorable. Entre los dos TS2 posibles, el ( $R_{\text{pro-R}}$ ) es más favorable que el ( $R_{\text{pro-S}}$ ) excepto en el caso del yodal. Las mayores diferencias en los TSs se observan en la reacción del bromal donde la formación del producto ( $R,R$ ) posee una barrera

3.8 kJ mol<sup>-1</sup> más baja que la barrera para la formación del producto (*R,S*). Estos resultados indican que si este camino de reacción estuviese favorecido, un pequeño desequilibrio en la quiralidad en etapas tempranas de la reacción podría producir productos finales con cierto exceso enantiomérico. Sin embargo, el enantiómero preferido a formarse no se puede predecir y tanto uno como otro se obtendrían de manera aleatoria. Es de destacar que el exceso enantiomérico puede potenciarse si una pequeña cantidad de un enantiómero determinado se añade en etapas iniciales de la reacción, siendo una ventaja importante de cara a la estrategia de catálisis asimétrica.

Otro aspecto interesante de estas reacciones es la energía relativa de los productos finales (ver **Figura 4.5.3**). Como se indicó previamente, debido a la naturaleza quiral del hemiacetal asistente en la transferencia protónica y asumiendo quiralidad (*R*) para éste, se pueden obtener dos complejos finales: (*R,R*) y (*R,S*). Estos complejos están estabilizados con dos HBs, mostrando simetría *C*<sub>2</sub> para el dímero homoquiral y simetría *C*<sub>i</sub> para el dímero heteroquiral. En todos los casos, el complejo heteroquiral, (*R,S*), es más estable que el homoquiral, (*R,R*), encontrando diferencias de valores energéticos de hasta 10.2 kJ mol<sup>-1</sup> en el caso de los derivados fluorados. Las diferencias energéticas están entre 4.7 y 5.5 kJ mol<sup>-1</sup> en cloral, bromal y acetaldehído, mientras que para el yodal es solamente de 2.7 kJ mol<sup>-1</sup>. Resultados similares se han descrito previamente en complejos de hidrógeno donde el dímero heteroquiral es, en general, más estable que el homoquiral.<sup>18-20</sup>



**Figura 4.5.3.** Complejo homo (*R,R*) y heteroquiral (*R,S*), para el producto hemiacetal derivado del metano y el fluoral. Las distancias intermoleculares de las interacciones débiles se muestran en Å. Cálculos a nivel computacional B3LYP/6-311++G(d,p).



**Tabla 4.5.7.** Geometrías, en Å y °, y parámetros de densidad electrónica, en au, para los HBs en los complejos homoquirales (*R,R*) y heteroquirales (*R,S*) de producto hemiacetal.

Dímero	$d_{O\cdots H}$	$\angle O\cdots HO$	$\rho_{O\cdots H}$	$\nabla^2\rho_{O\cdots H}$
<b>1:1</b> ( <i>R,R</i> )	1.998	162	0.023	0.078
<b>1:1</b> ( <i>R,S</i> )	1.935	172	0.026	0.090
<b>2:2</b> ( <i>R,R</i> )	2.009	154	0.022	0.077
<b>2:2</b> ( <i>R,S</i> )	1.932	178	0.025	0.090
<b>3:3</b> ( <i>R,R</i> )	1.967	158	0.024	0.084
<b>3:3</b> ( <i>R,S</i> )	1.902	175	0.027	0.097
<b>4:4</b> ( <i>R,R</i> )	2.044	152	0.020	0.071
<b>4:4</b> ( <i>R,S</i> )	1.917	172	0.026	0.093
<b>5:5</b> ( <i>R,R</i> )	2.469	135	0.008	0.029
<b>5:5</b> ( <i>R,S</i> )	1.966	168	0.023	0.084

La inspección de la geometría y de las características topológicas de los HBs que sostienen a estos complejos (**Tabla 4.5.7**) muestra que en los dímeros heteroquirales, las distancias de los HBs son más pequeñas y geométricamente más lineales que en los complejos homoquirales. Además, la densidad

electrónica y su Laplaciana son mayores en los primeros que en los segundos, en concordancia con los resultados previos y que han mostrado una relación exponencial entre los parámetros de la densidad electrónica y las distancias interatómicas de sus centros involucrados.<sup>21-23</sup>

## Bibliografía

---

- (1) Jain, S. R.; Soundararajan, S. *Tetrahedron* **1964**, 20, 1589.
- (2) Novak, A.; Whalley, E. *Spectrochim. Acta* **1960**, 16, 521.
- (3) Funabiki, K.; Nagaya, H.; Ishihara, M.; Matsui, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5049.
- (4) Billard, T.; Gille, S.; Ferry, A.; Barthélemy, A.; Christophe, C.; Langlois, B. R. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 189.
- (5) Kilb, R. W.; Lin, C. C.; Wilson, E. B. *J. Chem. Phys.* **1957**, 26, 1695.
- (6) Francisco, J. S.; Williams, I. H. *Mol. Phys.* **1992**, 76, 1433.
- (7) Pauling, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 3570.
- (8) Choudhary, A.; Kamer, K. J.; Raines, R. T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7933.
- (9) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Popelier, P. L. A. *Carbohydr. Res.* **2012**, 358, 96.
- (10) Yamabe, S.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4519.
- (11) Morpurgo, S.; Brahimi, M.; Bossa, M.; Morpurgo, G. O. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, 2, 2707.
- (12) Silva, A. M.; da Silva, E. C.; da Silva, C. O. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 1029.
- (13) Alkorta, I.; Popelier, P. L. A. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 2933.
- (14) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2012**, 116, 8250.
- (15) Casadei, M. A.; Galli, C.; Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1051.
- (16) Cintas, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1139.
- (17) Cintas, P. *Chirality* **2008**, 20, 2.
- (18) Picazo, O.; Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7485.
- (19) Alkorta, I.; Picazo, O.; Elguero, J. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 695.

- (20) Maris, A.; Giuliano, B. M.; Bonazzi, D.; Caminati, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13860.
- (21) Alkorta, I.; Picazo, O.; Elguero, J. *Tetrahedron-Asymmetry* **2004**, *15*, 1391.
- (22) Mata, I.; Alkorta, I.; Molins, E.; Espinosa, E. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2442.
- (23) Sánchez-Sanz, G.; Trujillo, C.; Alkorta, I.; Elguero, J. *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 496.



#### 4.6. Estudio computacional del proceso de mutarrotación en D-eritrosa y D-treosa. Catálisis ácida

La mutarrotación es el proceso natural y espontáneo de equilibración de las formas abiertas y cerradas en disolución de los monosacáridos (isomerización).<sup>1</sup> Su nombre deriva de la rotación óptica, pues dicha propiedad cambia durante el proceso. El mecanismo que relaciona a las transformaciones químicas que ocurren durante la mutarrotación, obedece a reacciones de formación/ruptura de hemiacetales intramolecular. En la **Figura 2.10** se ilustra cómo un monosacárido de tipo aldotetrosa en su forma lineal evoluciona a través de rotaciones internas de su esqueleto carbonado hacia una forma abierta reactiva, es decir, donde los grupos aldehído y alcohol terminales se encuentran cercanos para proceder, por un lado, a la ciclación por formación de un nuevo enlace covalente C-O, y por otro, a la transferencia protónica,<sup>2</sup> para conducir a una especie cíclica de tipo furanosa, a través de un TS de cuatro miembros.

Como se estudió en el **apartado 4.4**,<sup>3</sup> la presencia de especies ácidas reduce drásticamente las barreras de energía por su efecto en el aumento de la electrofilia del carbono  $sp^2$  en la forma lineal. Así, a lo largo de este apartado se estudiará el proceso de mutarrotación en fase gas y disolución acuosa (a través de la modelización en PCM-agua)<sup>4</sup> a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) de las formas lineales a las correspondientes formas cíclicas (furanosas)  $\alpha$ - y  $\beta$ - de la D-eritrosa y la D-treosa en base a las siguientes estrategias: i) proceso sin catalizar; ii) en presencia de  $BH_3$  como ácido de Lewis clásico; iii) en presencia de  $Na^+$  como ácido duro de Pearson clásico; iv) en presencia de  $H^+$  y  $H_3O^+$  como ácidos de Brønsted clásicos; y v) en presencia del ácido de Brønsted  $H_3O^+$  y del empleo de una molécula de  $H_2O$ -puente asistente en el proceso de transferencia protónica (estrategia combinada).<sup>5</sup> De cara a poseer una herramienta común a nivel referencial, a los monosacáridos lineales se les asignará el papel de reactivos y el valor de energía relativa de 0.0 kJ mol<sup>-1</sup>.

#### 4.6.1. Proceso sin catalizar

Las estructuras de los mínimos usadas (reactivos y productos) para ilustrar el estudio teórico de la mutarrotación en D-eritrosa y D-treosa, tanto para el proceso sin catalizar como para los mecanismos por vía ácida, derivan del estudio conformacional previo a nivel DFT y que se ilustra en el **apartado 4.1** de la presente tesis.<sup>6</sup> Así, para las formas cíclicas se han escogido los mínimos más estables, mientras que para las lineales, se han seleccionado aquellas estructuras de alta estabilidad con conformaciones del esqueleto carbonado adecuadas en virtud a su capacidad reactiva, es decir, estructuras con alta compacidad. La compacidad (o cualidad de compacto) se define como la conformación del esqueleto carbonado, de manera que, una aldotetrosa con un ángulo diedro  $\varphi_{CCCC}$  *s-trans* o cercanos a  $180^\circ$  presenta una baja compacidad, mientras que cuando el ángulo diedro es  $\varphi_{CCCC}$  *s-cis* o cercano a  $0^\circ$ , la compacidad es alta. En virtud a lo expresado, un monosacárido con una baja compacidad presentará a los grupos aldehído y alcohol terminales muy lejanos, con lo que físicamente la reacción de formación de hemiacetales interna no podrá producirse. En el caso de las formas lineales reactivas de D-eritrosa y D-treosa, dicha propiedad obedece a los valores de  $-52^\circ$  y  $72^\circ$ , correspondiendo al primer ( $0.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) y tercer ( $5.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) mínimo en estabilidad energética, respetivamente.

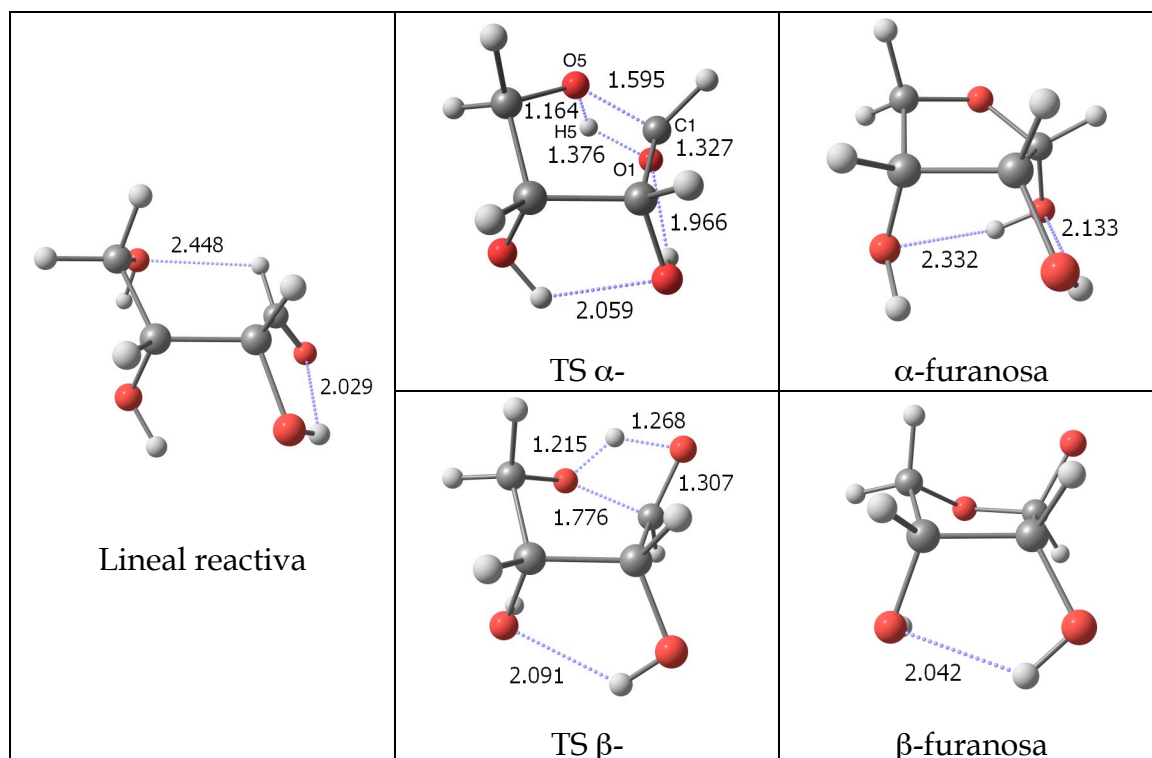
Por otro lado, el análisis de la conformación de anillo se ha llevado en base al procedimiento de Cremer-Pople<sup>7</sup> y los resultados, sobrepuestos en la rueda de Altona-Sundaralingam.<sup>8</sup> Estos datos se muestran en la **Tabla 4.6.1**.

**Tabla 4.6.1.** Parámetro  $P$ , en  $^\circ$ , y parámetro  $Q$ , en  $\text{\AA}$ , para los mínimos cíclicos. Cálculos extraídos de estructuras modelizadas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

Molécula	$P$	$Q$	Conf.
$\alpha$ -D-eritrofurana	172	0.368	$^3T_2$
$\beta$ -D-eritrofurana	236	0.411	$E_4$
$\alpha$ -D-treofurana	167	0.368	$E_2$
$\beta$ -D-treofurana	32	0.355	$^2E$

La **Figura 4.6.1**, recoge los puntos estacionarios (mínimos y TSs) para la mutarrotación en fase gas de la D-eritrosa.

**Figura 4.6.1.** Reactivo, TSs y productos para la mutarrotación en fase gas de la D-eritrosa en ausencia de catálisis, calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). Los átomos involucrados en el sitio de reacción están indexados en el TS  $\alpha^-$ . Las líneas punteadas representan interacciones débiles, con distancias en Å.



Como se ha comentado anteriormente, el azúcar lineal compacto actúa de reactivo. Éste presenta dos puentes de hidrógeno: el primero entre el grupo OH sobre el C2 y el oxígeno del grupo carbonilo, y el segundo entre el hidrógeno del grupo carbonilo y el oxígeno del grupo OH sobre el C4. Una de las características más importantes de los TSs aquí mostrados es la formación de un ciclo de cuatro miembros con una alta tensión angular.<sup>9</sup> Los átomos involucrados en la zona de reacción se encuentran indexados en el TS  $\alpha^-$ . En el curso de la reacción, el doble enlace C1=O1 es debilitado a la par que se debilita también la densidad electrónica entre los átomos del enlace O5-H5. En cambio, otras dos nuevas interacciones covalentes emergen en este proceso: O1-H5 y C1\*-O5. Este último enlace tiene como característica principal la generación de

un carbono anomérico, C1\*, lo que da lugar a dos posibles diastereoisómeros, que son precisamente las formas  $\alpha$ - y  $\beta$ -.

Las energías de activación ( $E_{ac}$ ) y de reacción ( $E_R$ ) para la transformación de las formas abiertas a las formas furanosas en fase gas y en PCM-agua se encuentran en la **Tabla 4.6.2**. Se observa así cómo las energías de activación están en un rango de entre los 159 y los 192 kJ mol<sup>-1</sup>. La inclusión del efecto del disolvente a través del método PCM-agua, las reduce muy ligeramente, en un máximo de 15 kJ mol<sup>-1</sup>. Prácticamente en todos los casos, las formas furanosas son más estables que las formas abiertas. Sólo sucede una excepción en el camino  $\alpha$ - en fase gas para la D-eritrosa, con un pequeño valor de energía no espontánea de 2.2 kJ mol<sup>-1</sup>, y además, con una alta barrera de activación, de 191.6 kJ mol<sup>-1</sup>, la mayor encontrada en el presente mecanismo. Estos valores se perfilan como muy altos para un proceso químico de la naturaleza de la mutarrotación.

**Tabla 4.6.2.** Energías de activación ( $E_{ac}$ ) y de reacción ( $E_R$ ), en kJ mol<sup>-1</sup>, calculadas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) en fase gas y en PCM-agua para los procesos sin catalizar.

Molécula	Medio	$E_{ac}$ $\alpha$ -	$E_{ac}$ $\beta$ -	$E_R$ $\alpha$ -	$E_R$ $\beta$ -
D-eritrosa	vacío	171.0	191.6	-7.3	2.2
D-eritrosa	PCM	159.9	176.9	-11.1	-2.7
D-treosa	vacío	170.3	172.7	-0.8	-4.1
D-treosa	PCM	159.1	165.2	-6.7	-5.1

#### 4.6.2. Catálisis con un ácido de Lewis clásico, BH<sub>3</sub>

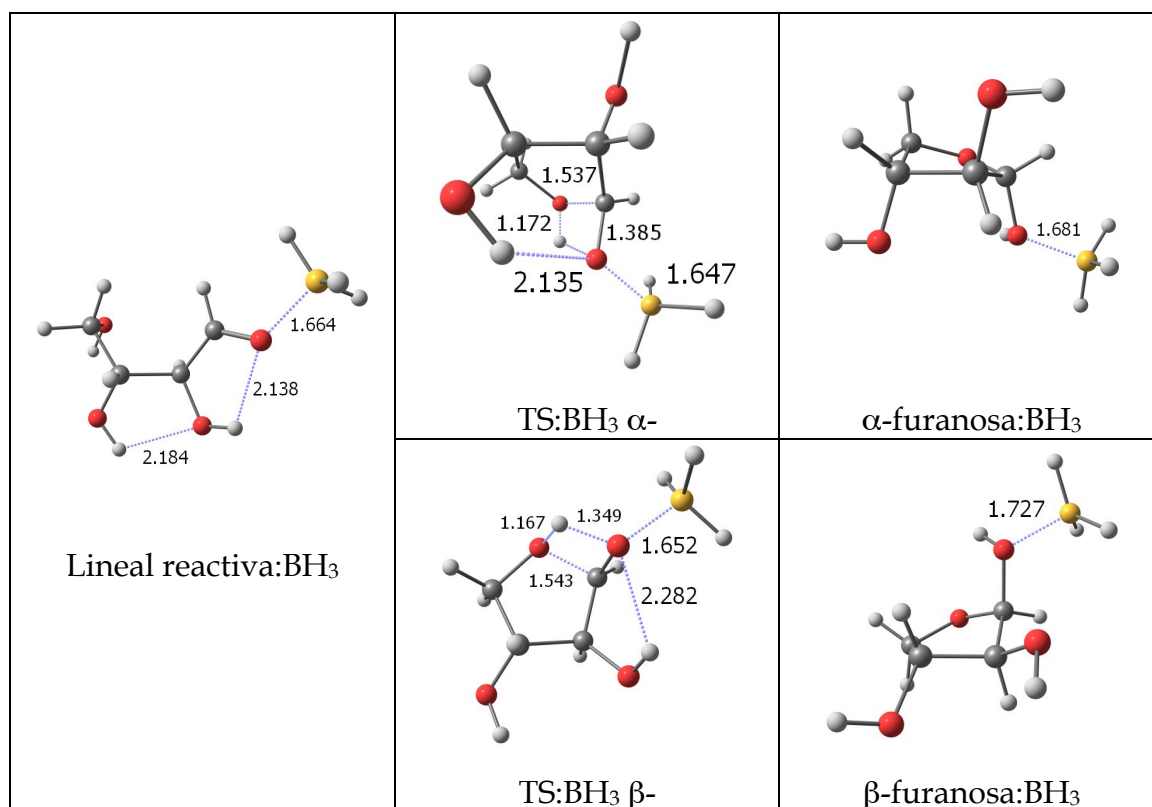
La estrategia por la vía de la catálisis ácida, se basa en el efecto inductivo de extracción de carga que un grupo ácido genera sobre el carbono del carbonilo cuando el primero interacciona con el átomo de oxígeno unido a éste. Esta acción produce un aumento en la electrofilia del citado átomo de carbono,



favoreciendo el ataque nucleofílico del oxígeno del grupo alcohol, y por tanto, la formación del enlace C-O que cierra al sistema.

La **Figura 4.6.2** muestra los cinco puntos estacionarios localizados para el proceso de mutarrotación catalizado por el ácido de Lewis clásico  $\text{BH}_3$  y en vacío para la D-treosa.

**Figura 4.6.2.** Reactivo, TSs y productos para la mutarrotación en fase gas de la D-treosa catalizada por el ácido de Lewis clásico  $\text{BH}_3$ , calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). Las líneas punteadas representan interacciones débiles, con distancias en Å.



En la **Tabla 4.6.3**, se exponen las energías de activación y reacción para las reacciones estudiadas cuando se usa como agente catalítico al ácido de Lewis clásico  $\text{BH}_3$ . Como puede observarse, la presencia de éste reduce las barreras de activación ente los 28 y los 46  $\text{kJ mol}^{-1}$ , en comparación con el proceso sin catalizar. Estas cantidades son significativas, pero no muestran un fuerte ni remarcable poder catalítico en comparación con las barreras que se obtendrán

con los ácidos de Brønsted. Es importante notar que las energías de reacción son negativas solamente para el proceso de mutarrotación en PCM-agua de la D-eritrosa, y en vacío, sólo para el camino de reacción  $\alpha$ -. La reducción de las energías de activación en disolución acuosa con respecto a las calculadas en fase gas, es de hasta 33 kJ mol<sup>-1</sup>.

**Tabla 4.6.3.** Energías de activación ( $E_{ac}$ ) y de reacción ( $E_R$ ), en kJ mol<sup>-1</sup>, calculadas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) en fase gas y en PCM-agua para los procesos catalizados con el ácido de Lewis clásico BH<sub>3</sub>.

Molécula	Medio	$E_{ac}$ $\alpha$ -	$E_{ac}$ $\beta$ -	$E_R$ $\alpha$ -	$E_R$ $\beta$ -
D-eritrosa	vacío	141.0	163.9	-5.4	1.0
D-eritrosa	PCM	130.5	130.9	-10.9	-1.3
D-treosa	vacío	139.7	142.2	4.4	19.5
D-treosa	PCM	124.0	127.3	0.5	8.9

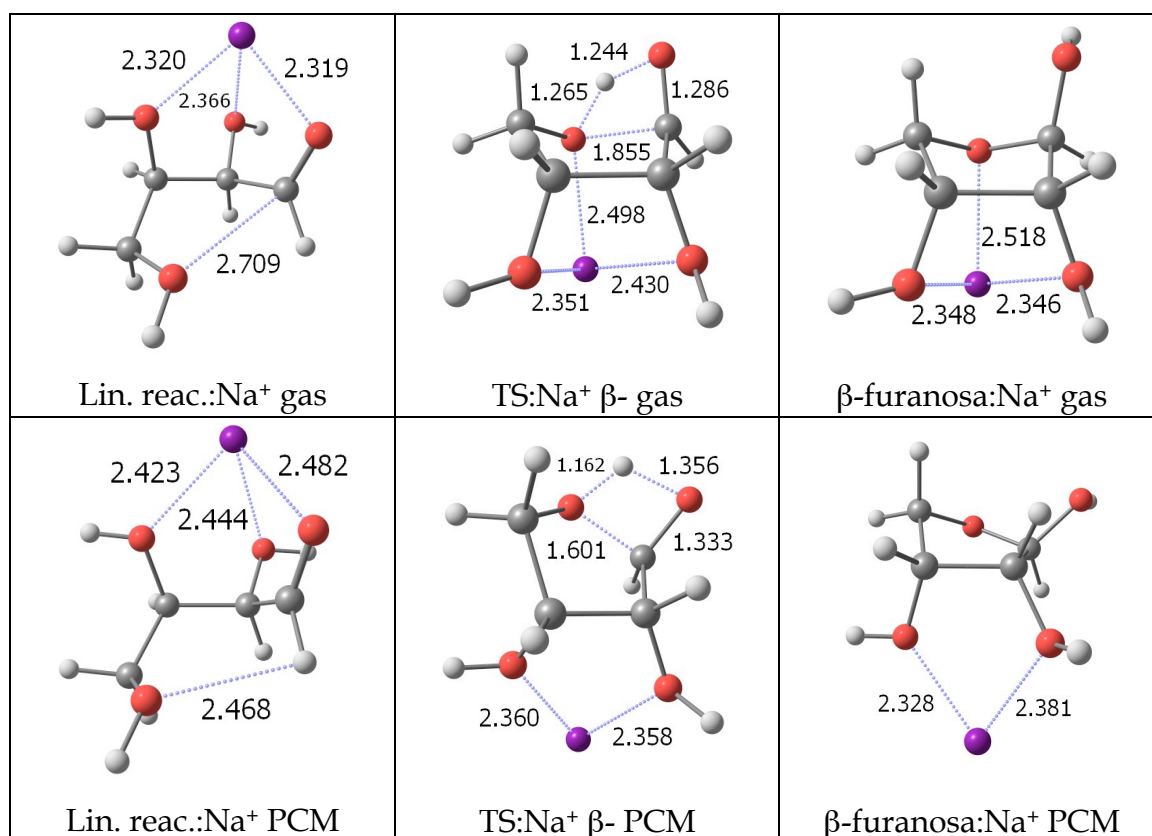
#### 4.6.3. Catálisis con un ácido duro de Pearson clásico, Na<sup>+</sup>

El efecto que ejerce el catión Na<sup>+</sup> sobre las aldotetrosas, se caracteriza principalmente por la asociación por interacción par solitario-carga positiva con el máximo número de centros dadores de densidad electrónica, es decir, como ácido duro de Pearson que es, da lugar a interacciones ácido-base duros de Pearson cuando en el entorno molecular existen átomos de oxígeno de grupos hidroxilo. En este sentido, la naturaleza estereoquímica de los reactivos (en este caso, además, la compacidad), TSs y furanosas, juega un papel fundamental, ya que la orientación de los grupos OH marca el número potencial de estas interacciones, y con ellas, la cara preferida del catión para establecerlas.

A excepción del TS  $\alpha$ - para la D-eritrosa en fase gas, en donde se observa una catálisis con un descenso de la barrera de 24 kJ mol<sup>-1</sup>, el resto de reacciones presentan valores mayores que las correspondientes a cada uno de los procesos sin catalizar. El caso más característico se da sin duda en el TS  $\beta$ - de la D-eritrosa en fase gas, con el mayor valor de la energía de activación descrito en

todos los sistemas estudiados en el presente apartado,  $242.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Esta cantidad inusualmente alta se explica por el hecho de la existencia de una interacción entre el  $\text{Na}^+$  y el oxígeno nucleofílico del grupo OH sobre el C4, que si bien favorece la formación del enlace C-O que cierra al ciclo, dificulta la transferencia del protón en su proceso migratorio. Con la inclusión de PCM-agua, el  $\text{Na}^+$  migra y establece interacciones con los grupos OH no reactivos, observándose por tanto el efecto de la disminución de la energía de activación con respecto a la obtenida en vacío. La **Figura 4.6.3**, muestra las estructuras del camino  $\beta^-$ , tanto en fase gas como en PCM-agua.

**Figura 4.6.3.** Reactivos, TSs y productos para la mutarrotación en fase gas y PCM-agua del camino  $\beta^-$  de la D-eritrosa catalizada por el ácido duro de Pearson clásico  $\text{Na}^+$ , calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). Las líneas punteadas representan interacciones débiles, con distancias en Å.



Con la aplicación de la metodología PCM-agua, las barreras disminuyen moderadamente con valores de hasta  $15 \text{ kJ mol}^{-1}$  con respecto a los mecanismos

modelizados para el monosacárido aislado. Enfatizando en el suceso de la reacción de la D-eritrosa para dar el diastereoisómero  $\beta$ -, la diferencia PCM-agua *vs.* gas, es de 78 kJ mol<sup>-1</sup>, la más alta encontrada en este apartado, lo que nos permite resaltar el papel del disolvente, que además de estabilizante, es capaz de modificar de manera drástica las estructuras con los efectos que ello conlleva. El perfil de energías de reacción y su signo presenta mayor variedad (ver **Tabla 4.6.4**).

**Tabla 4.6.4.** Energías de activación ( $E_{ac}$ ) y de reacción ( $E_R$ ), en kJ mol<sup>-1</sup>, calculadas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) en fase gas y en PCM-agua para los procesos catalizados con el ácido duro de Pearson clásico Na<sup>+</sup>.

Molécula	Medio	$E_{ac}$ $\alpha$ -	$E_{ac}$ $\beta$ -	$E_R$ $\alpha$ -	$E_R$ $\beta$ -
D-eritrosa	vacío	146.7	242.7	-24.5	13.3
D-eritrosa	PCM	145.9	165.3	-22.2	-13.4
D-treosa	vacío	178.4	179.4	4.4	12.1
D-treosa	PCM	145.2	149.8	-16.1	-11.5

#### 4.6.4. Catálisis con ácidos de Brønsted clásicos, H<sup>+</sup> y H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>

Con el empleo de los ácidos de Brønsted clásicos, H<sup>+</sup> y H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, comienzan a verse los primeros valores de catálisis alta. Las cantidades para el H<sup>+</sup>, en la **Tabla 4.6.5**, se muestran en un rango entre los 34 y los 109 kJ mol<sup>-1</sup>; y para el H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, en la **Tabla 4.6.6**, éstas están entre los 69 y 101 kJ mol<sup>-1</sup>. En ambos casos, los TSs para el caso de la D-treosa son energéticamente más bajos que para la D-eritrosa, siendo en el proceso con el H<sup>+</sup> mucho más drástica la diferencia. Por ejemplo, en el TS  $\alpha$ - en fase gas para la D-treosa, la energía de activación es de 53.8 kJ mol<sup>-1</sup> mientras que para la D-eritrosa, la cantidad es casi el doble, concretamente 105.7 kJ mol<sup>-1</sup>. La primera de estas cantidades es la más baja observada en este estudio para aquellos procesos que se llevan a cabo mediante un TS cuyo sitio de reacción es un ciclo de cuatro miembros. La inclusión del efecto disolvente con PCM-agua no siempre reduce las barreras de activación.

En los casos favorables, la reducción no supera los 6 kJ mol<sup>-1</sup>, una cantidad muy pobre si comparamos los resultados precedentes. En el caso del TS  $\beta$ - para la D-treosa catalizada por H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, la barrera es 8 kJ mol<sup>-1</sup> menos estable que en fase gas, y para los TSs  $\alpha$ - y  $\beta$ - en la D-treosa, estos valores alcanzan los 15 y 20 kJ mol<sup>-1</sup> para H<sup>+</sup> y H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, respectivamente. Parece que en los sistemas cargados, la inclusión de disolvente por la vía PCM-agua presenta dos claros perfiles: bien en unos casos la estabilización es muy pobre, bien en otros pueden suceder desestabilizaciones.

En lo referente a las energías de reacción, éstas son negativas en todos los casos, indicando por tanto espontaneidad. El rango es amplio, entre los 0 y los -71 kJ mol<sup>-1</sup> en sistemas catalizados por H<sup>+</sup>, y de entre -18 y -38 kJ mol<sup>-1</sup> para H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>. La inclusión del efecto disolvente vía PCM-agua aumenta moderadamente los valores (hasta en 28 kJ mol<sup>-1</sup>) a excepción de la reacción que conduce a la formación de  $\alpha$ -D-treofuranosa, en la cual la solvatación reduce las energías de reacción en 8 kJ mol<sup>-1</sup>.

**Tabla 4.6.5.** Energías de activación ( $E_{ac}$ ) y de reacción ( $E_R$ ), en kJ mol<sup>-1</sup>, calculadas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) en fase gas y en PCM-agua para los procesos catalizados con el ácido de Brønsted clásico H<sup>+</sup>.

Molécula	Medio	$E_{ac}$ $\alpha$ -	$E_{ac}$ $\beta$ -	$E_R$ $\alpha$ -	$E_R$ $\beta$ -
D-eritrosa	vacío	105.7	109.3	-24.8	-17.4
D-eritrosa	PCM	101.8	102.9	-19.3	-0.3
D-treosa	vacío	53.8	77.6	-71.1	-67.0
D-treosa	PCM	68.9	75.5	-51.6	-38.5

**Tabla 4.6.6.** Energías de activación ( $E_{ac}$ ) y de reacción ( $E_R$ ), en kJ mol<sup>-1</sup>, calculadas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) en fase gas y en PCM-agua para los procesos catalizados con el ácido de Brønsted clásico H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>.

Molécula	Medio	$E_{ac}$ α-	$E_{ac}$ β-	$E_R$ α-	$E_R$ β-
D-eritrosa	vacío	99.6	100.9	-31.5	-33.1
D-eritrosa	PCM	98.4	99.6	-26.7	-17.9
D-treosa	vacío	68.6	86.9	-30.9	-32.6
D-treosa	PCM	89.4	95.3	-37.6	-25.0

Una cuestión a destacar, es que en los productos existe una tendencia a una disociación del mismo a través de la salida de una molécula de agua y la formación de un carbocatión en el sustrato.<sup>10</sup> Ésta lo hace desde la parte del oxígeno del carbonilo que ha evolucionado químicamente a alcohol y que soporta, a su vez, a la especie de Brønsted en ambos casos. Este efecto es muy pronunciado en los productos cuya catálisis ha sido llevada a cabo por la presencia del H<sup>+</sup>, donde las distancias entre el átomo de carbono de los productos y el oxígeno de la molécula de agua saliente se encuentran en un intervalo de entre los 1.7 y los 2.5 Å (ver **Tabla 4.6.7**). Esta distancia C1\*-O1, donde C1\* es el carbono anomérico, disminuye cuando el sistema es modelizado en PCM-agua, con un intervalo más limitado y minimizado en su cota superior de entre 1.6 y 2.2 Å. Estos sucesos están de acuerdo con lo previsto en el **apartado 4.4** sobre mecanismos de reacción de hemiacetales, aunque los valores de energías de reacción entran en conflicto con lo observado para los procesos que sufren la eliminación de una molécula de agua.<sup>3</sup> En el caso de los sistemas catalizados con H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, el intervalo de distancias disminuye en mayor grado, con valores entre 1.5 y 1.6 Å en fase gas, y en PCM-agua, entre 1.4 y 1.5 Å (ver **Tabla 4.6.8**). Estos rangos limitados ponen de manifiesto que la presencia de moléculas de agua explícitas soportan la citada salida, en otras palabras, estabilizan al sistema. En la **Figura 4.6.4** se observan los dos casos límite: arriba, el camino β- para la reacción de la D-eritrosa en fase gas y catalizada con H<sup>+</sup> con una distancia C··O de 2.465 Å ( $\rho = 0.022$  au y  $\nabla^2\rho = 0.076$  au); y abajo, el mismo proceso pero en PCM-agua y catalizado con H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> y con una distancia C-O de

1.425 Å ( $\rho = 0.253$  au y  $\nabla^2\rho = -0.492$  au). No debe pasarse por alto que la presencia de puentes de hidrógeno intramoleculares también ayuda a estabilizar al sistema, y por ende, previenen la eliminación.

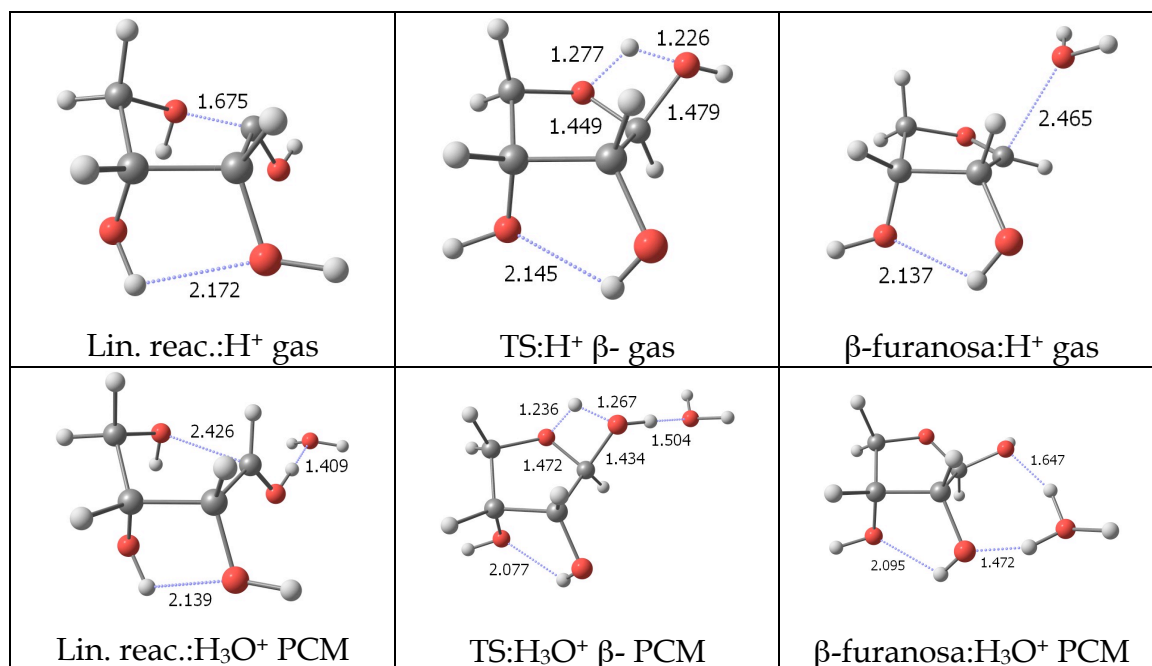
**Tabla 4.6.7.**  $\rho$  y  $\nabla^2\rho$ , en au, y distancias, en Å, para la pareja atómica C1\*-O1 en el TS y el producto. Cálculos a nivel B3LYP/6-311++G(d,p), en fase gas y PCM-agua para los procesos catalizados con H<sup>+</sup>.

Molécula	Punto	vacío			PCM-agua		
		$\rho$	$\nabla^2\rho$	$d$	$\rho$	$\nabla^2\rho$	$d$
D-eritrosa	TS $\alpha$ -	0.232	-0.439	1.465	0.236	-0.453	1.459
D-eritrosa	TS $\beta$ -	0.223	-0.402	1.479	0.232	-0.441	1.465
D-treosa	TS $\alpha$ -	0.229	-0.427	1.468	0.237	-0.457	1.457
D-treosa	TS b-	0.218	-0.375	1.486	0.231	-0.428	1.465
D-eritrosa	P $\alpha$ -	0.140	-0.007	1.671	0.163	-0.107	1.605
D-eritrosa	P $\beta$ -	0.022	0.076	2.465	0.043	0.118	2.176
D-treosa	P $\alpha$ -	0.059	0.136	2.040	0.160	-0.097	1.610
D-treosa	P $\beta$ -	0.045	0.121	2.159	0.113	0.087	1.762

**Tabla 4.6.8.**  $\rho$  y  $\nabla^2\rho$ , en au, y distancias, en Å, para la pareja atómica C1\*-O1 en el TS y el producto. Cálculos a nivel B3LYP/6-311++G(d,p), en fase gas y PCM-agua para los procesos catalizados con H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>.

Molécula	Punto	vacío			PCM-agua		
		$\rho$	$\nabla^2\rho$	$d$	$\rho$	$\nabla^2\rho$	$d$
D-eritrosa	TS $\alpha$ -	0.254	-0.543	1.432	0.256	-0.548	1.430
D-eritrosa	TS $\beta$ -	0.247	-0.514	1.443	0.253	-0.541	1.434
D-treosa	TS $\alpha$ -	0.252	-0.534	1.434	0.257	-0.555	1.427
D-treosa	TS b-	0.243	-0.488	1.448	0.253	-0.528	1.434
D-eritrosa	P $\alpha$ -	0.189	-0.238	1.542	0.201	-0.293	1.513
D-eritrosa	P $\beta$ -	0.166	-0.130	1.593	0.253	-0.492	1.425
D-treosa	P $\alpha$ -	0.178	-0.194	1.560	0.246	-0.462	1.434
D-treosa	P $\beta$ -	0.158	-0.089	1.615	0.236	-0.450	1.452

**Figura 4.6.4.** Reactivos, TSs y productos para la mutarrotación en fase gas del camino  $\beta$ - de la D-eritrosa catalizada por el ácido de Brønsted clásico  $H^+$ , y en PCM-agua del camino  $\beta$ - de la D-eritrosa catalizada por el ácido de Brønsted clásico  $H_3O^+$ , calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). Las líneas punteadas representan interacciones débiles, con distancias en Å.



#### 4.6.5. Estrategia combinada usando como grupo ácido al catión $H_3O^+$ y empleo de una molécula de $H_2O$ -puente asistente en el proceso de transferencia protónica

La transferencia protónica es un proceso químico muy importante que sucede tanto en reactividad química como en procesos biológicos.<sup>11-14</sup> Los átomos de hidrógeno ácidos ocupan una posición especial como promotores y mediadores en reacciones químicas, especialmente cuando éstas suceden en disolución.<sup>15</sup> Alkorta y Popelier<sup>16</sup> llevaron a cabo un estudio similar al presentado aquí haciendo uso solamente de la estrategia de asistencia en la transferencia protónica. Atendiendo a estos resultados en catálisis ácida y a los suyos, y en base a los resultados obtenidos en el mecanismo (iv) entre el formaldehído y el metanol del **apartado 4.4**, se presentan los siguientes resultados como mecanismo óptimo en la minimización de la barrera energética. En la **Tabla**



**4.6.9** pueden encontrarse las energías de activación y reacción calculadas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) en fase gas y en PCM-agua para los procesos catalizados con  $\text{H}_3\text{O}^+$  y una molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ -puente asistente en el proceso de transferencia protónica.

Así, las energías de activación se rebajan hasta alcanzar valores realmente muy bajos para con un proceso de rotura y formación de enlaces de esta naturaleza. Esto se explica porque a la potenciación de la electrofilia del carbono en presencia del ácido de Brønsted clásico  $\text{H}_3\text{O}^+$ , se le suma una relajación del sitio de reacción ante la formación de un ciclo de seis miembros. El intervalo de la barrera es ligeramente más amplio que en los casos anteriores, entre los 13 y los 43  $\text{kJ mol}^{-1}$ , siendo los valores más bajos para la D-eritrosa hacia ambos diastereoisómeros. Las energías de activación en PCM-agua disminuyen mismamente entre los 8 y 19  $\text{kJ mol}^{-1}$ .

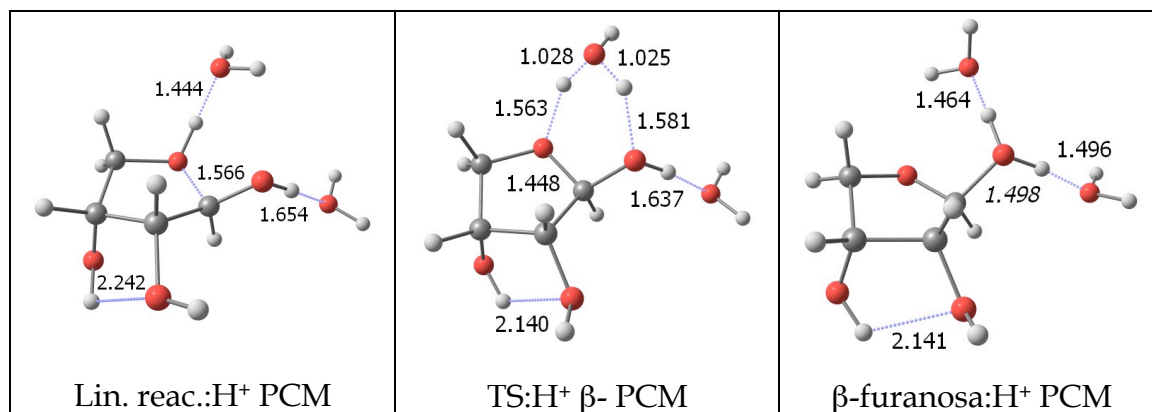
Las energías de reacción presentan dos patrones: espontáneas para la D-eritrosa (a excepción de en fase gas para el producto  $\beta$ -) y no espontáneas para la D-treosa (a excepción de la modelización en PCM-agua para el producto  $\beta$ -).

**Tabla 4.6.9.** Energías de activación ( $E_{ac}$ ) y de reacción ( $E_R$ ), en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , calculadas a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) en fase gas y en PCM-agua para los procesos catalizados con el ácido de Brønsted clásico  $\text{H}_3\text{O}^+$  y una molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ -puente como mediadora en la transferencia protónica.

Molécula	Medio	$E_{ac} \alpha$ -	$E_{ac} \beta$ -	$E_R \alpha$ -	$E_R \beta$ -
D-eritrosa	vacío	29.9	21.3	-15.6	9.4
D-eritrosa	PCM	19.0	13.1	-20.6	-1.1
D-treosa	vacío	42.7	40.6	9.3	1.4
D-treosa	PCM	23.6	25.2	4.3	-2.0

La presencia de una segunda molécula de agua explícita estabiliza en mayor medida al nuevo grupo hidroxilo formado, no observándose evidencia alguna de carácter saliente en forma de molécula de agua.

**Figura 4.6.4.** Reactivo, TS y producto para la mutarrotación en PCM-agua del camino  $\beta$ - de la D-eritrosa catalizada por el ácido de Brønsted clásico  $\text{H}_3\text{O}^+$  y una molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ -puente como mediadora en la transferencia protónica, calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). Las líneas punteadas representan interacciones débiles, con distancias en Å.



## Bibliografía

- (1) Dubrunfaut, A. P. *Annal. Chim. Phys.* **1846**, 18, 99.
- (2) Sorensen, P. E.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4675.
- (3) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2012**, 116, 8250.
- (4) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2999.
- (5) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J. *Carbohydr. Res.* **2013**, 372, 1.
- (6) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Popelier, P. L. A. *Carbohydr. Res.* **2012**, 358, 96.
- (7) Cremer, D.; Pople, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1354.
- (8) Altona, C.; Sundaralingam, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8205.
- (9) Casadei, M. A.; Galli, C.; Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1051.
- (10) Esseffar, M.; El Mouhtadi, M.; López, V.; Yáñez, M. *J. Mol. Struc.: THEOCHEM* **1992**, 255, 393.
- (11) Caldin, E.; Gold, V. *Proton-transfer Reactions*; Chapman and Hall: London, UK, 1975.

- (12) Zundel, G. *Advances in Chemical Physics*; John Willey & Sons: New York, USA, 2007.
- (13) Ruiz-Pernía, J. J.; Alves, C. N.; Moliner, V.; Silla, E.; Tuñón, I. J. *Mol. Struc.: THEOCHEM* **2009**, 898, 115.
- (14) Ardèvol, A.; Rovira, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10897.
- (15) Eigen, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, 3, 1.
- (16) Alkorta, I.; Popelier, P. L. A. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 2933.



## 4.7. Estudio mecanístico de la reacción de glicosilación en sistemas modelo derivados de carbohidratos

En este último apartado del **CAPÍTULO 4**, se estudia teóricamente el mecanismo  $S_N2$  en fase gas y a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) para la reacción de glicosilación en sistemas modelo derivados de carbohidratos. En la **Figura 2.11**, se detalla la selección de estos sistemas modelo por fragmentación de una piranosa obteniendo los compuestos etanol, 1,2-etanodiol y metoximetanol (sustratos). Cuando estos sistemas actúan como dador glicosídico, lo hacen en su forma neutra, mientras que cuando actúan como aceptor glicosídico, lo hacen en su forma enolato, es decir, a través de catálisis básica. Previamente, se estudia el intercambio hidroxílico de los mismos.

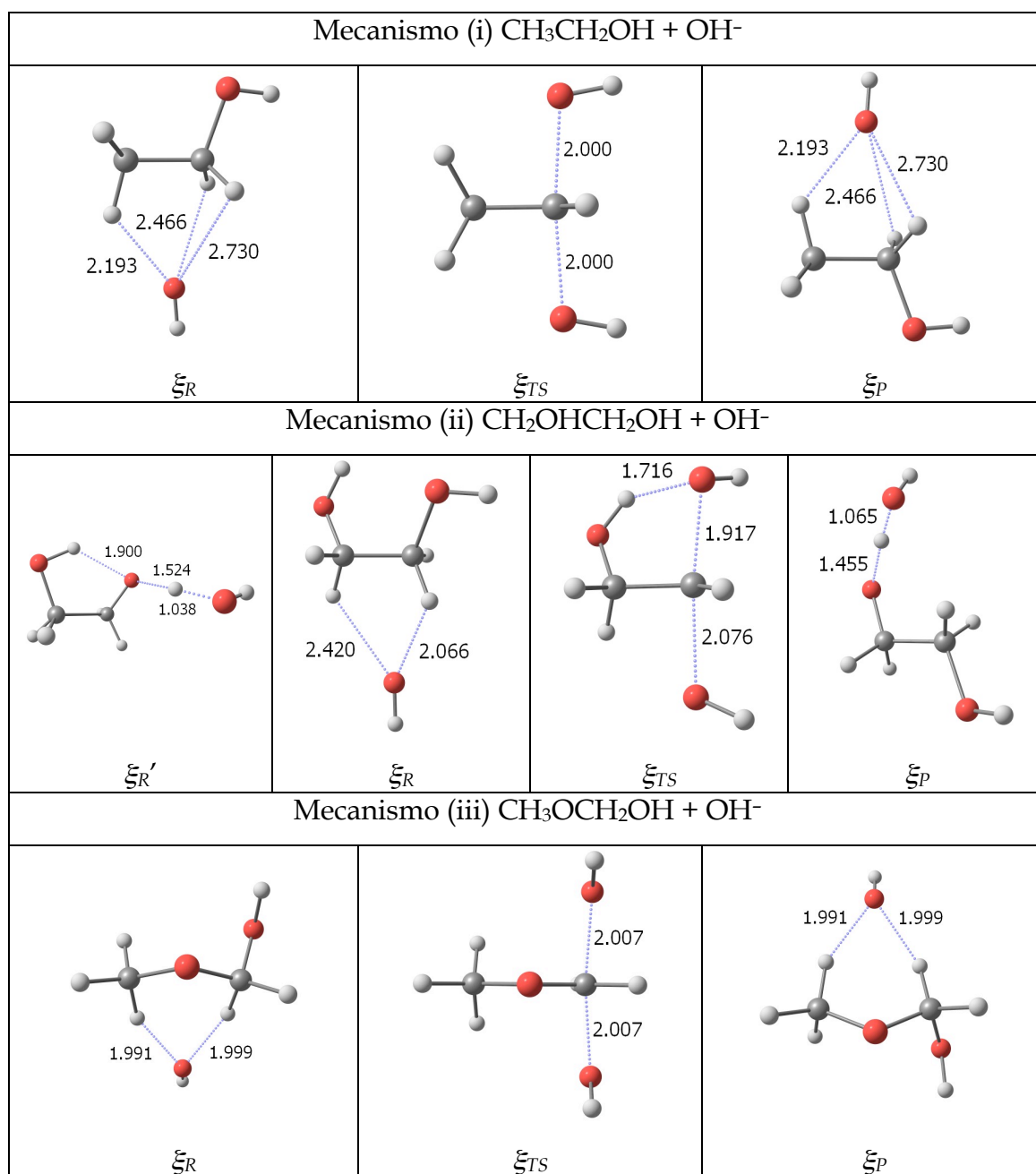
Todas estas estrategias se examinarán desde una perspectiva del CDFT<sup>1</sup> (ver **CAPÍTULO 1, apartado 1.6**), es decir, de manera similar a como se procedió en el estudio mecanístico de la reacción de formación de hemiacetales entre el metanol y el formaldehído (ver **CAPÍTULO 4, apartado 4.4**).<sup>2</sup>

### 4.7.1. Intercambio hidroxílico en los sustratos

En la **Figura 4.7.1** se encuentran los puntos estacionarios de la energía (para reactivos, productos y TS,  $\xi_R$ ,  $\xi_P$  y  $\xi_{TS}$ , respectivamente), para los mecanismos de intercambio hidroxílico en los sustratos: i) etanol; ii) 1,2-etanodiol; y iii) metoximetanol. Para cada reacción se han localizado varios TSs, diferenciándose entre sí por la disposición de los grupos OH<sup>-</sup>. Así, las conformaciones de estos grupos se han designado como 'in' u 'out' atendiendo a si el átomo de hidrógeno apunta hacia los grupos voluminosos (izquierda en la **Figura 4.7.1**) o no (derecha en la **Figura 4.7.1**). Para la reacción (i)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{OH}^-$ , se localizaron dos TSs 'in-out' y 'out-out'; para la reacción (ii)  $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH} + \text{OH}^-$ , se localizaron dos TSs 'in-out' y 'out-out'; y para la reacción (iii)  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OH} + \text{OH}^-$ , se localizaron tres TSs 'in-in', 'in-out' y 'out-

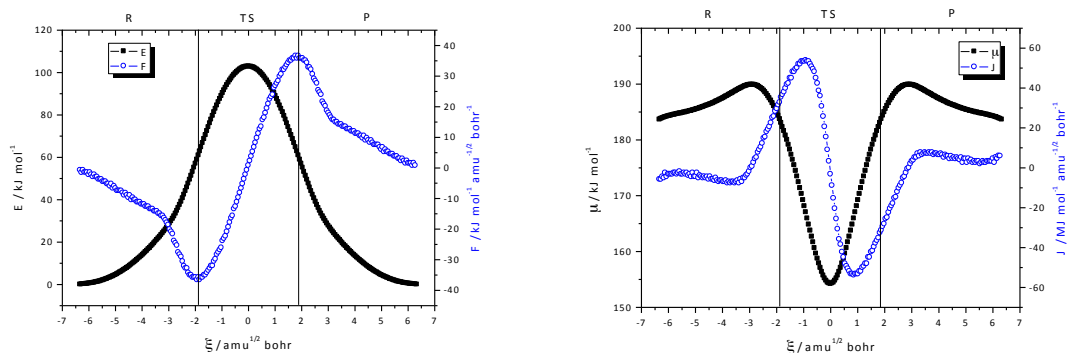
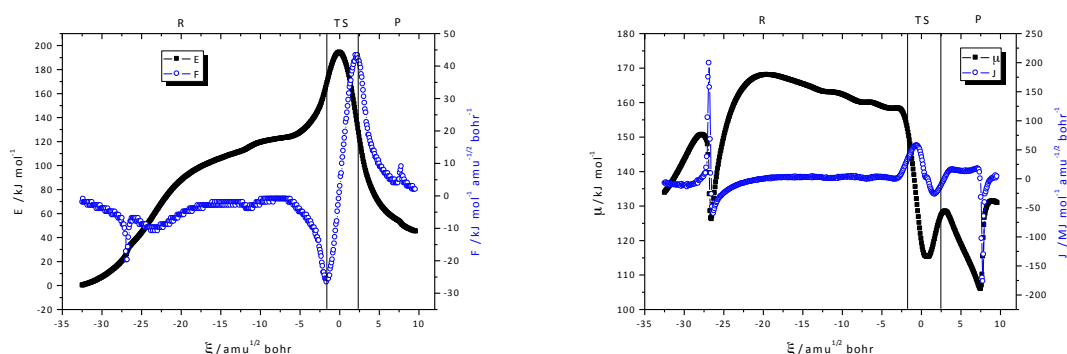
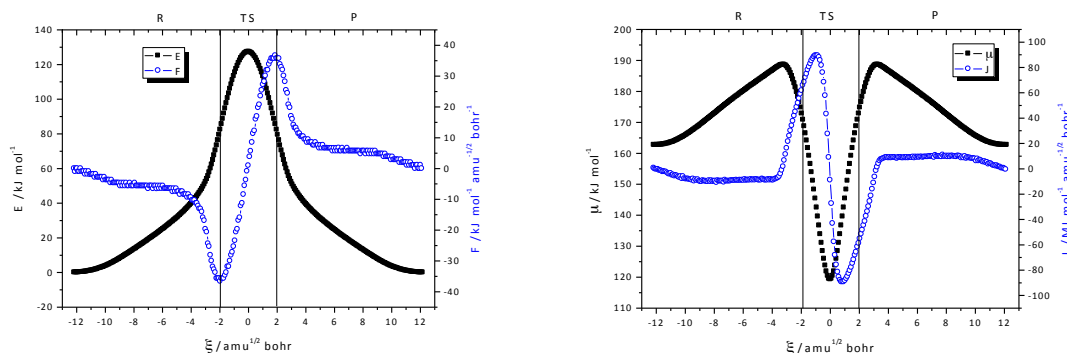
*out'*. Los TSs de más baja energía corresponden a los de tipo '*out-out'*', '*out-out'*' e '*in-in'*', respectivamente.

**Figura 4.7.1.** Geometrías a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) de los puntos estacionarios (mínimos y TS) para la energía en las reacciones de intercambio hidroxílico: i)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{OH}^-$  '*out-out'*'; ii)  $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH} + \text{OH}^-$  '*out-out'*'; y iii)  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OH} + \text{OH}^-$  '*in-in'*'. Las distancias se muestran en Å. Todas las estructuras muestran simetría  $C_1$ , a excepción de los TSs en (i) y (iii), con simetría  $C_s$ .



Los perfiles de energía,  $E$ , fuerza de reacción,  $F$ , potencial químico electrónico,  $\mu$ , y flujo electrónico de reacción (REF),  $J$ , se encuentran en la **Figura 4.7.2**. Para los mecanismos (i) y (iii) se describen perfiles comunes, mientras que para el caso de (ii), la zona de reactivos exhibe una serie de procesos residuales típicos de mecanismos concertados de baja sincronicidad, tal y como describieron Labet *et al.* en 2010.<sup>3</sup> Es decir, mientras que los mecanismos (i) y (iii) presentan perfiles clásicos de reacción donde ocurren sólo los procesos elementales (en este caso, ataque del OH<sup>-</sup> inferior, formación del TS penta-coordinado y salida del OH<sup>-</sup> superior), en (ii) se observa que antes de los  $-8.74 \text{ amu}^{1/2} \text{ bohr}$ , que es el valor a la coordenada de reacción compatible con  $\xi_R$  en los mecanismos (i) y (iii), el OH<sup>-</sup> inferior viene de una migración previa sobre el grupo alcohol reactivo (entre  $-9$  y  $-20 \text{ amu}^{1/2} \text{ bohr}$ ), y previamente incluso con una abstracción de su protón (entre  $-20$  y  $-30 \text{ amu}^{1/2} \text{ bohr}$ ) para formar una molécula de H<sub>2</sub>O y transferir la carga negativa al sustrato (ver puntos  $\xi_R$  y  $\xi_R'$  en la **Figura 4.7.1**). Siguiendo esta reacción en (ii) a través del camino inverso, encontramos un comportamiento similar descrito recientemente por Giri *et al.* en el estudio de reactividad intrínseca del mecanismo tipo S<sub>N</sub>2, en el que en la zona de productos aparece una migración similar de cara a la formación de un puente de hidrógeno (HB) que estabiliza al sistema.<sup>4</sup> Este fenómeno no es propio únicamente del mecanismo (ii) 'out-out', sino que se observa también en las estrategias (ii) 'in-out', (iii) 'in-out' y (iii) 'out-out'.

**Figura 4.7.2.** A la izquierda, energía ( $E$ , cuadrados negros y sólidos), en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , y fuerza de reacción ( $F$ , círculos azules y huecos), en  $\text{kJ mol}^{-1} \text{ amu}^{-1/2} \text{ bohr}^{-1}$ ; a la derecha, potencial químico electrónico ( $\mu$ , cuadrados negros y sólidos), en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , y flujo electrónico de reacción ( $J$ , círculos azules y huecos), en  $\text{kJ mol}^{-1} \text{ amu}^{-1/2} \text{ bohr}^{-1}$ , frente a la coordenada de reacción intrínseca,  $\xi$ , en  $\text{amu}^{1/2} \text{ bohr}$ . Dos líneas verticales (para  $\xi_1$  y  $\xi_2$ ) separan la zona de reactivos (izquierda), la zona del TS (centro), y la zona de productos (derecha). Perfiles calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).

(i)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{OH}^-$  'out-out'(ii)  $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH} + \text{OH}^-$  'out-out'(iii)  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OH} + \text{OH}^-$  'in-in'

El mecanismo (i) presenta la energía de activación más baja para las reacciones de intercambio hidroxílico,  $102.9 \text{ kJ mol}^{-1}$  en ambas direcciones. En el caso de (ii), el valor en el proceso directo computado a  $\xi_R = -8.74 \text{ amu}^{1/2} \text{ bohr}$ , es de  $76.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ . La discriminación entre los procesos residuales y principales se ha realizado en base al cambio convexidad-concavidad de los perfiles de  $E$  y



F. Si tenemos en cuenta a los primeros, la energía de activación del proceso directo en base a la completitud de los puntos en la zona de reactivos,  $\xi_R' = -32.44 \text{ amu}^{1/2} \text{ bohr}$ , alcanza los  $194.1 \text{ kJ mol}^{-1}$ . En las **Tablas 4.7.1 y 4.7.2**, se realiza una discriminación al análisis en  $\xi_R$  y  $\xi_R'$ , correspondiendo a (ii) y (ii'), respectivamente. Por último, la barrera para el proceso en (iii) es de  $127.3 \text{ kJ mol}^{-1}$  en ambas direcciones.

Las particiones geométrica y electrónica a las energías de activación, muestran que para los mecanismos (ii) y (iii) se obtienen valores similares de  $1/3$  y  $2/3$ , respectivamente, mientras que en (i), es de  $1/2$  para ambos casos. Estas ratios nos dan una idea de la naturaleza del mecanismo, en concreto, sobre la presencia de átomos electronegativos (oxígeno, en forma de grupos funcionales hidroxilo o éster) en (ii) y (iii) y su ausencia en (i).

En cuanto al análisis de la fuerza de reacción,  $F(\xi_1) = -36.6 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ amu}^{-1/2} \text{ bohr}^{-1}$  tanto para (i) como para (iii). Debido a la simetría  $C_s$  de sus TSs,  $F(\xi_1) = -F(\xi_2)$ . Fijando nuestra atención en el mecanismo (ii), se pueden sacar conclusiones muy interesantes sobre el rol de los puentes de hidrógeno en este proceso reactivo. Por un lado,  $F(\xi_1) = -26.6 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ amu}^{-1/2} \text{ bohr}^{-1}$  y  $F(\xi_2) = 43.3 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ amu}^{-1/2} \text{ bohr}^{-1}$ . La conformación *s-cis* en el reactivo y la localización del grupo  $\text{OH}^-$  en la cara inferior del sistema, no permiten la existencia de un HB entre los grupos hidroxilo del sustrato, tal y como se describió para los HBs de tipo 1-2 en pseudo-anillos de cinco miembros.<sup>5,6</sup> Sin embargo, a medida que la reacción evoluciona, se produce un cambio en el ángulo diedro  $\varphi_{\text{OCCO}}$ , transformando al sistema hacia una conformación *s-trans*. En este caso, se produce la formación de un HB con lo que se dificulta la disociación del  $\text{OH}^-$  saliente, evidenciando por qué  $|F(\xi_2)| > F(\xi_1)$ . Asimismo, la distancia  $\text{C} \cdots \text{O}$  sobre el grupo saliente es de  $1.917 \text{ \AA}$ , la menor calculada en todos los mecanismos, apoyando la tesis de que la presencia de HBs entre el sustrato y el  $\text{OH}^-$  saliente dificultan el proceso de intercambio hidroxílico. Esta cuestión puede compararse con los mecanismos (iii) $\text{H}^+$  y (iii) $\text{H}_3\text{O}^+$  del **apartado 4.4**, en donde la presencia de moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  explícitas, prevenían la disociación del grupo hidroxilo sobre el carbono anomérico.<sup>2</sup> Nótese que el uso

de los conceptos “dificultar” y “prevenir” la salida de fragmentos moleculares en un proceso reactivo obedece a una valoración humana, sin embargo, ambos verbos radican en un hecho químico común: interacciones débiles sobre grupos potencialmente salientes obstaculizan su salida.

**Tabla 4.7.1.** Energía de activación ( $E_{ac}$ ) para ambas direcciones, energía de reacción ( $E_R$ ), y particiones geométricas ( $W_1$  y  $|W_4|$ ), y electrónicas ( $W_2$  y  $|W_3|$ ) a la energía de activación, todas ellas en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , para los diferentes mecanismos propuestos y calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). En paréntesis,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $|W_3|$  y  $|W_4|$  en porcentaje con respecto a las energías de activación.

Mec.	$E_{ac} \rightarrow$	$E_{ac} \leftarrow$	$E_R$	$W_1$	$W_2$	$ W_3 $	$ W_4 $
(i)	102.9	102.9	0.0	58.9 (57)	44.0 (43)	44.0 (43)	58.9 (57)
(ii)	73.1	149.1	-76.0	45.7 (63)	27.3 (37)	49.4 (33)	98.7 (67)
(ii')	194.1	—	-45.0	—	—	—	—
(iii)	127.3	127.3	0.0	82.5 (65)	44.9 (35)	44.9 (35)	82.5 (65)

**Tabla 4.7.2.** Puntos críticos de la coordenada de reacción intrínseca para la energía ( $\xi_R$  y  $\xi_P$ ) y para la fuerza de reacción ( $\xi_1$  y  $\xi_2$ ), en  $\text{amu}^{1/2} \text{ bohr}$ , de los diferentes mecanismos propuestos y calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). Por definición,  $\xi_{TS} = 0.00 \text{ amu}^{1/2} \text{ bohr}$ .

Mecanismo	$\xi_R$	$\xi_1$	$\xi_2$	$\xi_P$
(i)	-6.32	-1.93	1.93	6.32
(ii)	-8.74	-1.63	2.04	9.66
(ii')	-32.44	—	—	—
(iii)	-12.16	-1.96	1.96	12.16

El análisis de los perfiles de  $\mu$  y del REF (ver **Figura 4.7.2**), muestra claramente el desarrollo del proceso reactivo. Así, en los mecanismos (i) y (iii), el REF empieza y termina en el régimen de flujo cero como indicadores de la inexistencia de actividad electrónica. Ya en la zona del TS, la existencia de un

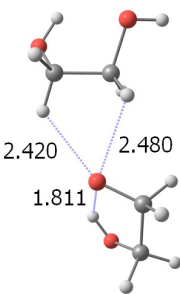
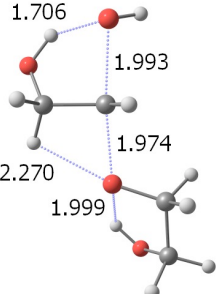
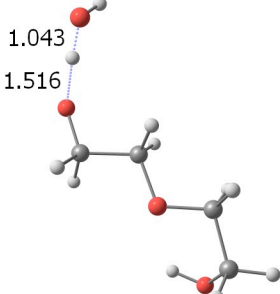
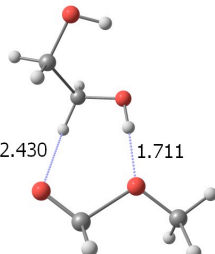
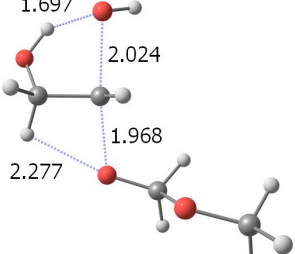
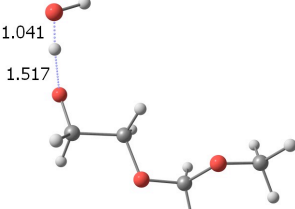
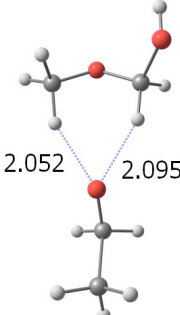
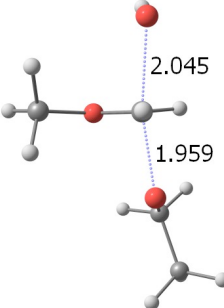
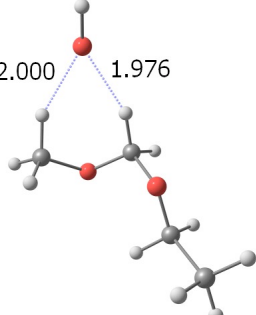
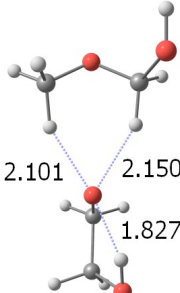
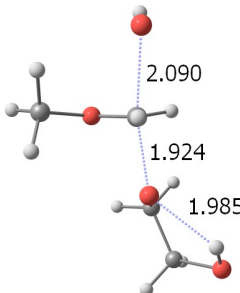
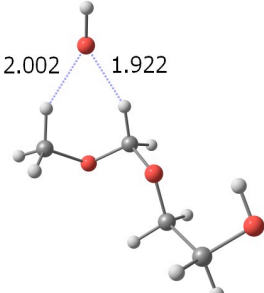
máximo y un mínimo va directamente asociada con la formación del nuevo enlace  $C \cdots O$  inferior y la posterior rotura del enlace  $C \cdots O$  superior, es decir, ataque y salida de los grupos  $OH^-$ . Los valores del REF en (i) y (iii) en los puntos críticos del área del TS rondan los  $\pm 60$  y  $\pm 90$  MJ mol<sup>-1</sup> amu<sup>-1/2</sup> bohr<sup>-1</sup>, respectivamente. En el caso de (ii'), encontramos que en la zona del TS, el perfil es común con los mecanismos anteriores, con valores del REF en torno a 60 MJ mol<sup>-1</sup> amu<sup>-1/2</sup> bohr<sup>-1</sup> en el máximo y -25 MJ mol<sup>-1</sup> amu<sup>-1/2</sup> bohr<sup>-1</sup> en el mínimo, poniendo nuevamente de manifiesto la dificultad en la salida del  $OH^-$  superior. Además, en la zona de reactivos, se observa un pico muy profundo en torno a los -28 amu<sup>1/2</sup> bohr, asociado a la ya descrita transferencia protónica entre el  $OH^-$  reactivo y el sustrato, manteniendo durante el resto del proceso (migración del  $OH^-$  reactivo hacia la parte inferior del sustrato) un régimen de flujo cero. Finalmente, este régimen de inactividad electrónica se registra al final de la zona de productos con la aparición de otro pico profundo sobre los 8 amu<sup>1/2</sup> bohr, descriptivo de la transferencia protónica entre el sustrato y el  $OH^-$  saliente. Nótese que estos saltos en el REF corresponden a un máximo y a un mínimo, es decir, las transferencias protónicas obedecen a reordenamientos espontáneos y no espontáneos de la densidad electrónica, respectivamente.

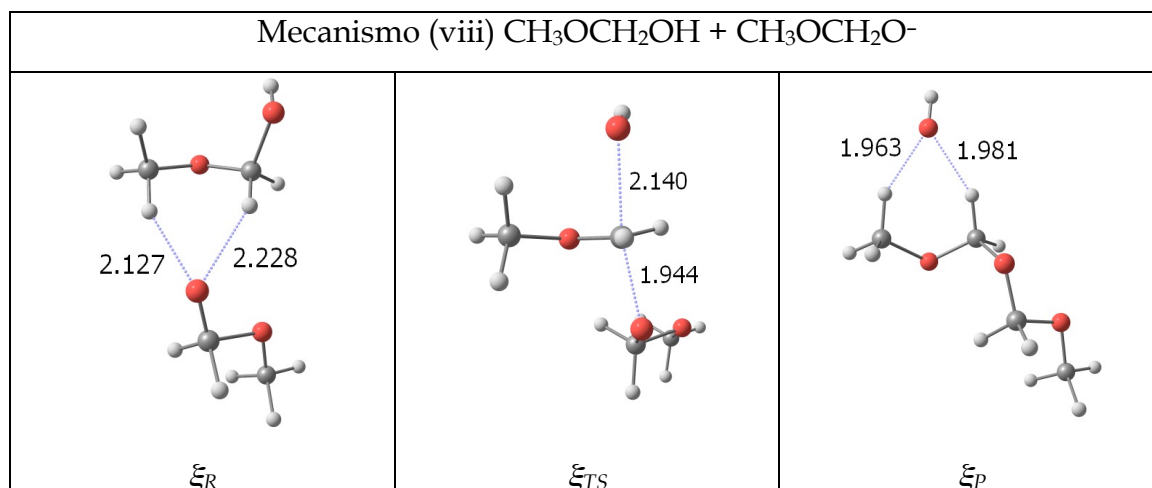
#### 4.7.2. Reacciones de glicosilación entre los sustratos

La **Figura 4.7.3**, muestra los puntos estacionarios (mínimos y TS) para la energía en las reacciones de glicosilación entre los sustratos. Todas las estructuras de la misma muestran simetría  $C_1$ . Los mecanismos se basan en la combinación de los sustratos en su forma neutra cuando actúan como dador glicosídico, y en su forma enolato cuando lo hacen como aceptor glicosídico. Así, tenemos las siguientes combinaciones: i)  $CH_2OHCH_2OH + CH_3CH_2O^-$ ; (ii)  $CH_3CH_2OH + CH_3OCH_2O^-$ ; (iii)  $CH_2OHCH_2OH + CH_3CH_2O^-$ ; (iv)  $CH_2OHCH_2OH + CH_2OHCH_2O^-$ ; (v)  $CH_2OHCH_2OH + CH_3OCH_2O^-$ ; (vi)  $CH_3OCH_2OH + CH_3CH_2O^-$ ; (vii)  $CH_3OCH_2OH + CH_2OHCH_2O^-$ ; y (viii)  $CH_3OCH_2OH + CH_3OCH_2O^-$ . El mecanismo entre el etanol y el etanolato se ha excluido de esta serie.

**Figura 4.7.3.** Geometrías a nivel B3LYP/6-311++G(d,p) de los puntos estacionarios (mínimos y TS) para la energía en las reacciones de glicosilación entre los sustratos. Las distancias se muestran en Å. Todas las estructuras muestran simetría  $C_1$ .

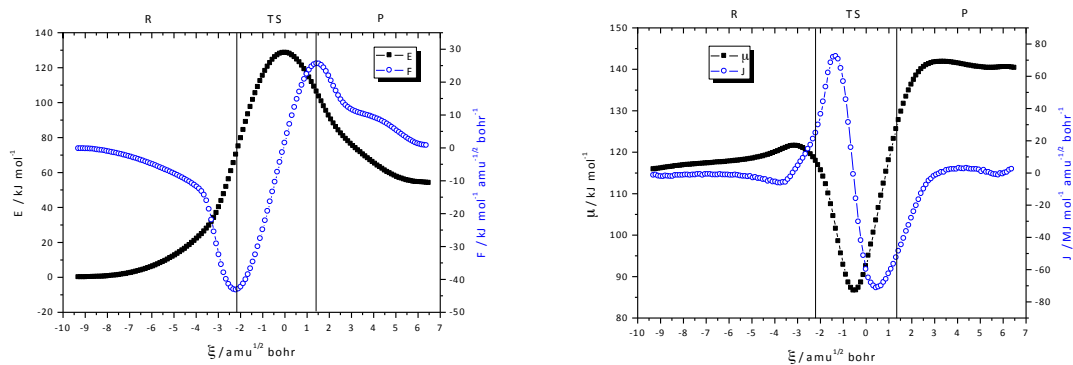
Mecanismo (i) $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$		
<p><math>\xi_R</math></p>	<p><math>\xi_{TS}</math></p>	<p><math>\xi_P</math></p>
Mecanismo (ii) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}^-$		
<p><math>\xi_R</math></p>	<p><math>\xi_{TS}</math></p>	<p><math>\xi_P</math></p>
Mecanismo (iii) $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$		
<p><math>\xi_R</math></p>	<p><math>\xi_{TS}</math></p>	<p><math>\xi_P</math></p>

Mecanismo (iv) $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH} + \text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{O}^-$		
 <p><math>\xi_R</math></p>	 <p><math>\xi_{TS}</math></p>	 <p><math>\xi_P</math></p>
Mecanismo (v) $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}^-$		
 <p><math>\xi_R</math></p>	 <p><math>\xi_{TS}</math></p>	 <p><math>\xi_P</math></p>
Mecanismo (vi) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$		
 <p><math>\xi_R</math></p>	 <p><math>\xi_{TS}</math></p>	 <p><math>\xi_P</math></p>
Mecanismo (vii) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OH} + \text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{O}^-$		
 <p><math>\xi_R</math></p>	 <p><math>\xi_{TS}</math></p>	 <p><math>\xi_P</math></p>

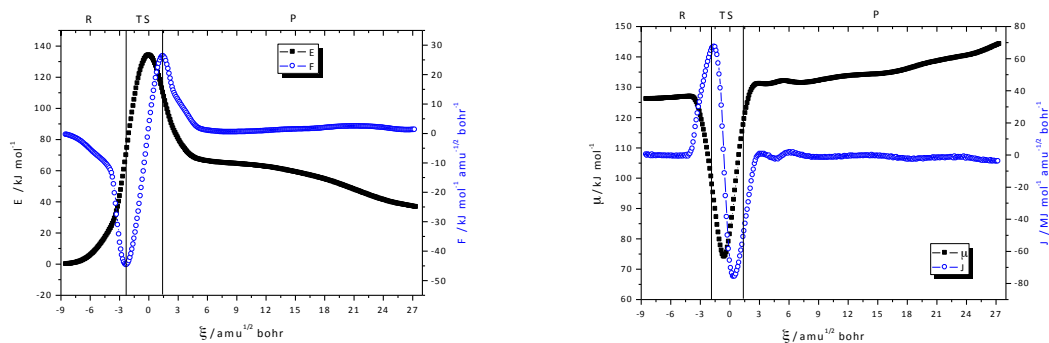


Como puede verse, los perfiles de  $E$  y  $F$ , así como de  $\mu$  y del REF para estos mecanismos, presentan comportamientos algo más simples que para las precedentes reacciones de intercambio hidroxílico, es decir, el dador glicosídico y los aniones atacante y saliente no exhiben procesos secundarios muy notorios, como rotaciones relativas o migraciones a gran escala. En la mayoría de los casos, los perfiles obedecen a curvas sencillas y más propias de procesos químicos elementales (ver **Figura 4.7.4**).

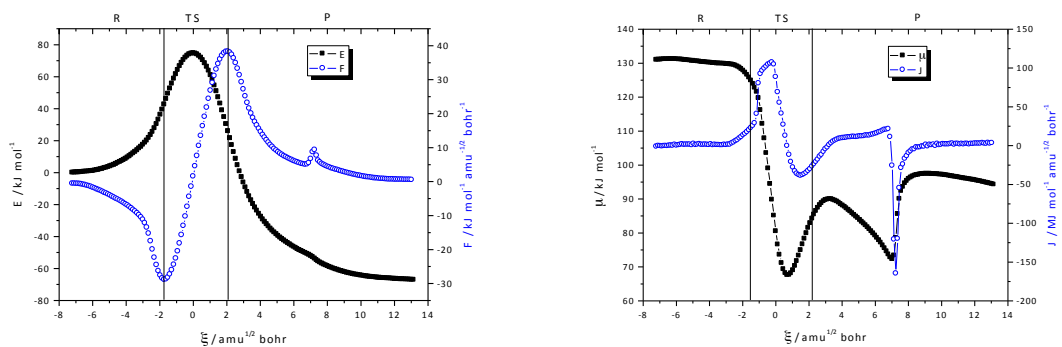
**Figura 4.7.4.** A la izquierda, energía ( $E$ , cuadrados negros y sólidos), en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , y fuerza de reacción ( $F$ , círculos azules y huecos), en  $\text{kJ mol}^{-1} \text{amu}^{-1/2} \text{bohr}^{-1}$ ; y a la derecha, potencial químico electrónico ( $\mu$ , cuadrados negros y sólidos), en  $\text{kJ mol}^{-1}$ , y flujo electrónico de reacción ( $J$ , círculos azules y huecos), en  $\text{kJ mol}^{-1} \text{amu}^{-1/2} \text{bohr}^{-1}$ , frente a la coordenada de reacción intrínseca,  $\xi$ , en  $\text{amu}^{1/2} \text{bohr}$ . Dos líneas verticales (para  $\xi_1$  y  $\xi_2$ ) separan la zona de reactivos (izquierda), la zona del TS (centro), y la zona de productos (derecha). Perfiles calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).



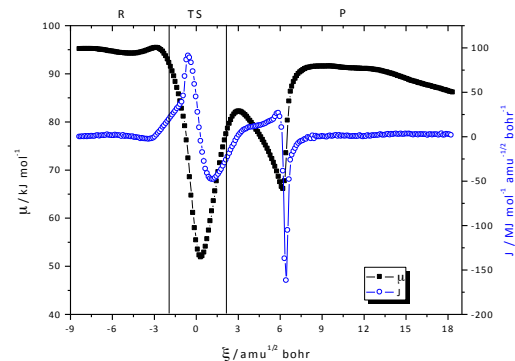
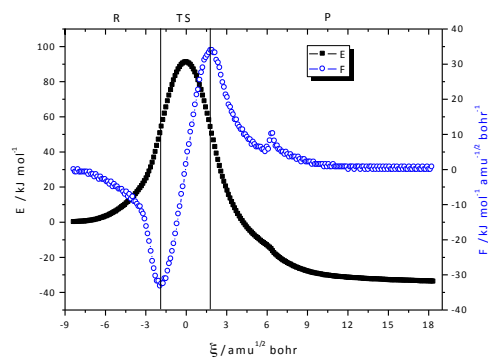
(i)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{O}^-$



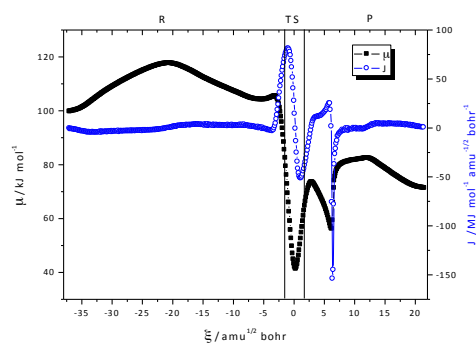
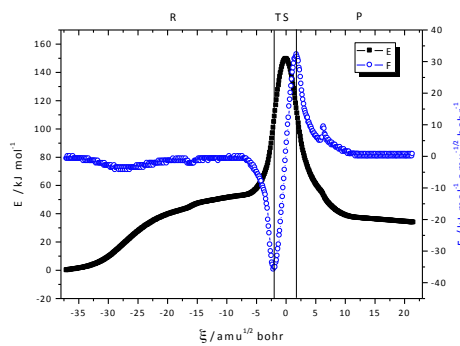
(ii)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}^-$



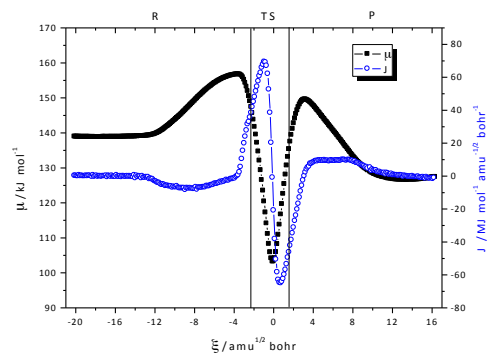
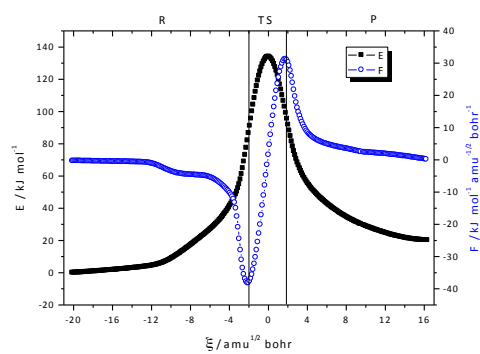
(iii)  $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$



(iv)  $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH} + \text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{O}^-$

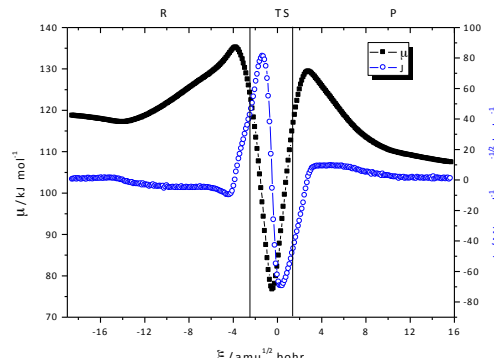
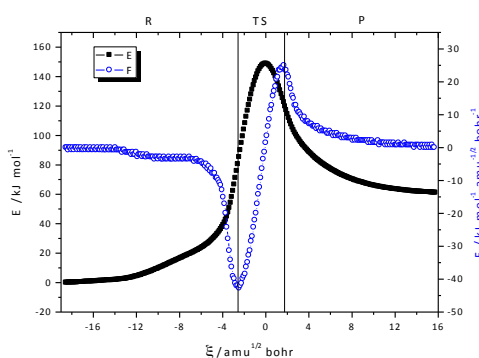
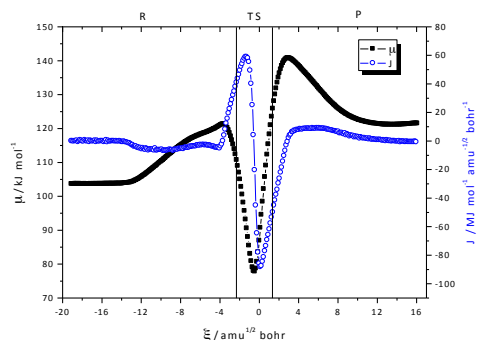
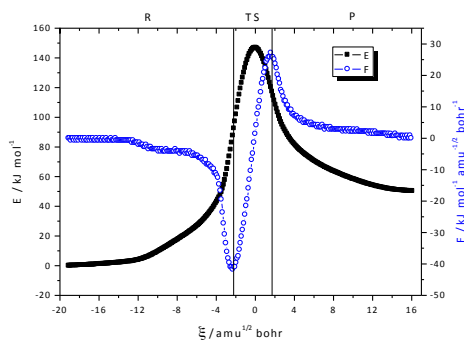


(v)  $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}^-$



(vi)  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OH} + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}^-$





Analizando las estrategias en base al dador glicosídico, en (i) y (ii) (etanol), los puntos críticos a la energía y a la fuerza de reacción son muy similares, a excepción de  $\xi_P$ , debido a una migración del  $\text{OH}^-$  para formar HBs con los grupos  $\text{CH}_2$ . Las energías de activación para los mismos son de 128.5 y 134.1  $\text{kJ mol}^{-1}$ , y las de reacción, 54.1 y 36.7  $\text{kJ mol}^{-1}$ , respectivamente (ver **Tabla 4.7.3**). En ambos casos, las barrera reactivas son mayores que las del intercambio hidroxílico del etanol (102.9  $\text{kJ mol}^{-1}$ ). Los cambios principales en la actividad electrónica se localizan en la zona del TS. Así, en ésta, el REF presenta un máximo y de un mínimo asociados a la formación/ruptura del TS penta-coordinado. Reactivos y productos parten y terminan en el régimen de flujo cero. Por otro lado, los valores de  $\mu$  en los productos son mayores que en los reactivos, o en otras palabras, la tendencia de escape de electrones es mayor en la zona de los productos. En este sentido,  $\Delta\mu(\xi_P - \xi_R)$  da valores de 24.5 y

18.1 kJ mol<sup>-1</sup>, para (i) y (ii) respectivamente, como consecuencia de que el OH<sup>-</sup> saliente no forma ningún HB fuerte.

En los casos en los que el 1,2-etanodiol actúa como dador glicosídico, o sea, (iii), (iv) y (v), las barreras de energía presentan valores dispares, de 74.7, 91.1 y 149.5 kJ mol<sup>-1</sup>, respectivamente. El mecanismo (iii) presenta, de hecho, la energía de activación más baja de todas las estrategias estudiadas para la reacción de glicosilación entre los sustratos, y el mecanismo (v), la más alta. La alta barrera en (v) se explica por la existencia de dos fuertes HBs en el reactivo, lo que dificulta la evolución de la reacción. Como en el caso de la reacción de intercambio hidroxílico del 1,2-etanodiol, la presencia de interacciones débiles incrementa la barrera ante la necesidad del sistema de romper estas interacciones que suponen un '*plus*' de energía. El HB entre el grupo alcohol del dador glicosídico y el grupo éster del metoximetanolato ha de romperse totalmente hacia la formación del TS, requiriendo una rotación importante para que el aceptor adquiriera una disposición adecuada para el ataque. De ahí que  $\xi_R = -37.05 \text{ amu}^{1/2} \text{ bohr}$  (ver **Tabla 4.7.4**). Las energías de reacción son de -67.1, -33.8 y 33.8 kJ mol<sup>-1</sup>, respectivamente, siendo los casos (iii) y (iv) los únicos que presentan valores espontáneos para los mecanismos de glicosilación entre los sustratos. Como en los casos anteriores, los cambios principales en la actividad electrónica se encuentra en la región del TS, con la presencia de un máximo y de un mínimo en el REF, y además, el régimen de flujo cero parte y termina en las zonas de reactivos y productos. Sin embargo, alrededor de los 6 amu<sup>1/2</sup> bohr, se presenta un pico profundo asociado a la transferencia protónica entre el grupo hidroxilo de la parte del 1,2-etanodiol y el OH<sup>-</sup> saliente.  $\Delta\mu(\xi_P - \xi_R)$  presenta valores negativos porque, siguiendo nuestra interpretación, los HBs en los productos son más fuertes que en los reactivos, como puede verse, por ejemplo, en las distancias muy cortas O...H (sobre los 1.5 Å).

Por último, los mecanismos (vi), (vii) y (viii), corresponden a los casos en el que el metoximetanol actúa como dador glicosídico. En todos ellos, no se observa ningún tipo de migración o proceso secundario en los mínimos. Las energías de activación presentan valores de 134.0, 146.9 y 148.8 kJ mol<sup>-1</sup>, y las de reacción de 20.2, 50.3 y 61.2 kJ mol<sup>-1</sup>, respectivamente. Los perfiles de  $\mu$  y del

REF están en la línea de los procesos anteriores, con la peculiaridad de que para los mecanismos (vi) y (viii),  $\Delta\mu(\xi_P - \xi_R)$  presenta valores negativos, mientras que para (vii), es positivo.

A la vista de estos resultados, y como se ha comentado anteriormente, el mecanismo de glicosilación entre el 1,2-etanodiol y el etanolato presenta la energía de activación más baja y la de reacción más espontánea. Por otro, en el mecanismo de glicosilación entre el 1,2-etanodiol y el metoximetanolato, la energía de activación es la más alta. En líneas generales, el 1,2-etanodiol es el mejor dador glicosídico, mientras que el metoximetanol es el peor.

**Tabla 4.7.3.** Energía de activación ( $E_{ac}$ ) del proceso directo, energía de reacción ( $E_R$ ), y particiones geométricas ( $W_1$  y  $|W_4|$ ), y electrónicas ( $W_2$  y  $|W_3|$ ) a la energía de activación, todas ellas en kJ mol<sup>-1</sup>, para los diferentes mecanismos propuestos y calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). En paréntesis,  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $|W_3|$  y  $|W_4|$  en porcentaje con respecto a las energías de activación.

Mec.	$E_{ac} \rightarrow$	$E_R$	$W_1$	$W_2$	$ W_3 $	$ W_4 $
(i)	128.5	54.1	70.1 (55)	58.4 (45)	22.3 (30)	52.2 (70)
(ii)	134.1	36.7	97.3 (73)	36.8 (27)	23.9 (25)	73.5 (75)
(iii)	74.7	-67.1	42.7 (57)	32.0 (43)	48.7 (34)	93.0 (66)
(iv)	91.1	-33.8	50.6 (56)	40.5 (44)	40.7 (33)	84.2 (67)
(v)	149.5	33.8	100.8 (67)	48.7 (33)	34.9 (30)	80.8 (70)
(vi)	134.0	20.2	82.1 (61)	52.0 (39)	34.8 (31)	79.0 (69)
(vii)	146.9	50.3	87.7 (60)	59.2 (40)	26.4 (27)	70.1 (73)
(viii)	148.8	61.2	85.2 (57)	63.5 (43)	26.2 (30)	61.4 (70)

**Tabla 4.7.4.** Puntos críticos de la coordenada de reacción intrínseca para la energía ( $\xi_R$  y  $\xi_P$ ) y para la fuerza de reacción ( $\xi_1$  y  $\xi_2$ ) en  $\text{amu}^{1/2}$  bohr de los diferentes mecanismos propuestos y calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p). Por definición,  $\xi_{TS} = 0.00 \text{ amu}^{1/2} \text{ bohr}$ .

Mecanismo	$\xi_R$	$\xi_1$	$\xi_2$	$\xi_P$
(i)	-9.30	-2.20	1.43	6.49
(ii)	-8.49	-1.69	1.47	27.34
(iii)	-7.21	-1.73	2.07	13.15
(iv)	-8.34	-1.93	1.93	18.36
(v)	-37.05	-2.13	1.80	21.49
(vi)	-20.12	-2.15	1.79	16.31
(vii)	-19.10	-2.30	1.61	16.07
(viii)	-18.55	-2.47	1.69	15.76

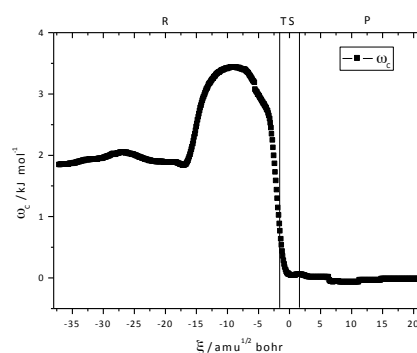
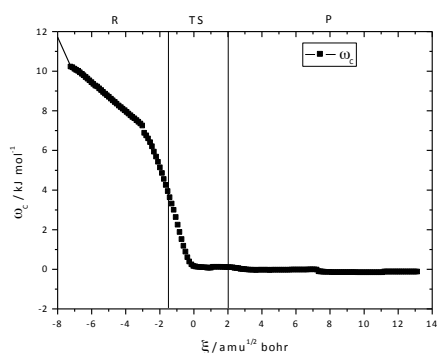
Existe una relación de proporcionalidad directa entre las distancias  $\text{C} \cdots \text{O}$  del grupo saliente en el TS y las energías de activación cuando se comparan en reacciones con el mismo dador glicosídico. Por otro lado, la distancia del enlace  $\text{C}-\text{O}$  electrófilo-hemiacetal en el TS en los casos (vi)-(viii), es decir, cuando el metoximetanol actúa como dador glicosídico, presenta una disminución con respecto a los mínimos. Este hecho supone una indicación al rol que puede jugar la especie del oxocarbeno como TS en el caso particular de las reacciones de glicosilación por la vía del mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$ .<sup>7-11</sup> Estas distancias tienen valores promedio de 1.405, 1.345 y 1.403 Å para reactivos, TS y productos, respectivamente, en los mecanismos (vi)-(viii). En cualquier caso, la separación total, propia de un mecanismo tipo  $\text{S}_{\text{N}}1$ , nunca ocurre, como se indican en los perfiles de energía propios de procesos bimoleculares en estos estudios en fase gas.

Las contribuciones geométricas ( $W_1$  y  $|W_4|$ ), y electrónicas ( $W_2$  y  $|W_3|$ ) a la energía de activación en estos mecanismos, se agrupan mejor en base al aceptor glicosídico que al dador. Así, en los mecanismos en los que la molécula atacante es el etanolato, (iii) y (vi), y el 2-hidroxietanolato, (i), (iv) y (vii),  $W_1:W_2$  y

$|W_4|:|W_3|$  presentan ratios de porcentajes de 60:40 y 70:30, en cada caso. Cuando el aceptor es el metoximetanolato, (ii), (v) y (viii), estos valores son de 70:30 en ambos casos, a excepción del mecanismo (viii), que es exactamente 57:43. En todas las situaciones, la contribución electrónica es menor que la geométrica, y en concreto, la electrónica es disminuida cuando existen procesos secundarios en aquellos mecanismos con dador glicosídico común.

Finalmente, el análisis del índice de electrofilia local (ver **Figura 4.7.5**) sobre el átomo de carbono reactivo presenta valores de entre 4 y 10 kJ mol<sup>-1</sup> para los reactivos, a excepción de (v) debido a la situación estructural comentada anteriormente, mientras que en las zonas de TS y productos, éste disminuye y se mantiene en prácticamente cero. Esta observación es muy importante, pues aunque las barreras inversas puedan resultar menores que las directas en la práctica mayoría de los casos, es decir, que son termodinámicamente favorables, los procesos se presentan desfavorables desde el punto de vista cinético.

**Figura 4.7.5.** Índice de electrofilia local del átomo de carbono reactivo,  $\omega_C$ , en kJ mol<sup>-1</sup>, frente a la coordenada de reacción intrínseca,  $\xi$ , en amu<sup>1/2</sup> bohr, para los mecanismos (iii) y (v). Dos líneas verticales (para  $\xi_1$  y  $\xi_2$ ) separan la zona de reactivos (izquierda), la zona del TS (centro), y la zona de productos (derecha). Perfiles calculados a nivel B3LYP/6-311++G(d,p).



## Bibliografía

---

- (1) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Toro-Labbé, A.; Elguero, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 14026.
- (2) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 8250.
- (3) Labet, V.; Morell, C.; Toro-Labbé, A.; Grand, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 4142.
- (4) Giri, S.; Echegaray, E.; Ayers, P. W.; Nuñez, A. S.; Lund, F.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 10015.
- (5) Rozas, I.; Alkorta, I.; Elguero, J. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 10462.
- (6) Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Popelier, P. L. A. *Carbohydr. Res.* **2012**, *358*, 96.
- (7) Beaver, M. G.; Billings, S. B.; Woerpel, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 771.
- (8) Whitfield, D. M. *Carbohydr. Res.* **2012**, *356*, 180.
- (9) Gildersleeve, J.; Pascal, R. A.; Kahne, D. J. *Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5961.
- (10) Crich, D. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1144.
- (11) Walvoort, M. T. C.; Dinkelaar, J.; van den Bos, L. J.; Lodder, G.; Overkleeft, H. S.; Codée, J. D. C.; van der Marel, G. A. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1252.







## Conclusiones

A continuación, se detallarán las conclusiones a la presente tesis enmarcadas en tres sub-grupos en función a la temática de investigación: estudio conformacional de carbohidratos (**apartados 4.1 a 4.3**), estudio de reacciones de formación de hemiacetales (**apartados 4.4 a 4.6**), y estudio de sistemas modelo en reacciones de glicosilación (**apartado 4.7**).

El estudio sobre análisis conformacional de carbohidratos se centra en los resultados ofrecidos en los **apartados 4.1, 4.2 y 4.3**. Así:

Para el estudio conformacional de las aldotetrosas D-eritrosa y D-treosa en fase gas:

1. Para las formas abiertas de D-eritrosa y D-treosa se encontraron 174 y 170 mínimos, en cada caso. Para las formas cerradas, se obtuvieron un total de 14, 16, 22 y 19 mínimos para la  $\alpha$ -D-eritrofurano,  $\beta$ -D-eritrofurano,  $\alpha$ -D-treofurano y  $\beta$ -D-treofurano, respectivamente.
2. Las mínimos más estables en las formas abiertas muestran en todos los casos un HB entre el grupo hidroxilo unido al C2 y el grupo aldehído HC1=O.
3. El esqueleto carbonado para el mínimo más estable de la D-eritrosa tiene una conformación  $g'$ . Mismamente, dicha conformación es  $t$  para el caso de la D-treosa.
4. La conformación de anillo para los mínimos más estables de  $\alpha$ -D-eritrofurano,  $\beta$ -D-eritrofurano,  $\alpha$ -D-treofurano y  $\beta$ -D-treofurano, es  ${}^3T_2$ ,  $E_4$ ,  $E_2$  y  ${}^2E$ , respectivamente.
5. La forma  $\alpha$ -furano es mayoritaria para ambos carbohidratos.
6. Los mínimos más estables a nivel G3B3 para las formas  $\alpha$ - y  $\beta$ - de la eritrofurano, coinciden con los obtenidos experimentalmente por el equipo de José Luis Alonso.

7. Los HBs de tipo  $O \cdots HO$  se pueden clasificar en tipo 1-2, 1-3 y 1-4, en función del número de átomos de carbono que separan a los grupos interactuantes. Los HBs de tipo 1-4 sólo se dan en las formas abiertas, entre los grupos aldehído e hidroxilo terminales.
8. Se ha descrito correlación entre los valores de: i)  $A_{O \cdots H-O}$  vs.  $d_{O \cdots H}$ ; ii)  $\rho_{O \cdots H}$  en el BCP vs.  $d_{O \cdots H}$ ; iii)  $\nabla^2 \rho_{O \cdots H}$  en el BCP vs.  $d_{O \cdots H}$ ; iv)  $E^{(2)}$  para  $O_{lp} \rightarrow \sigma^*(OH)$  vs.  $d_{O \cdots H}$ ; y v)  $E^{(2)}$  para  $O_{lp} \rightarrow \sigma^*(OH)$  vs.  $\rho_{O \cdots H}$  en el BCP para los HBs.
9. Existe una clara separación entre el comportamiento de las interacciones 1-2, con respecto a las 1-3 y 1-4, en función de las propiedades geométricas, de la densidad electrónica y NBO.

Para el estudio conformacional de la aldopentosa D-ribosa y su derivado reducido 2-desoxi-D-ribosa en fase gas:

1. El número de mínimos obtenidos a nivel M06-2X para la D-ribosa es de 650, 46, 51, 73 y 77 para la forma lineal,  $\alpha f$ ,  $\beta f$ ,  $\alpha p$  y  $\beta p$ , respectivamente. Para la 2-desoxi-D-ribosa, éstos son 445, 59, 66, 72 y 82, en cada caso.
2. Tanto para la forma lineal de D-ribosa como de 2-desoxi-D-ribosa, el mínimo más estable presenta una conformación *tt* de su esqueleto carbonado.
3. La conformación de anillo para los mínimos más estables de las formas furanosa es  ${}^2T_1$ ,  ${}^4E$ ,  ${}^2T_1$  y  $E_2$  correspondiendo en cada caso a la 2-desoxi- $\alpha$ -D-ribofuranosa, 2-desoxi- $\beta$ -D-ribofuranosa,  $\alpha$ -D-ribofuranosa y  $\beta$ -D-ribofuranosa.
4. En las formas piranosa, las estructuras de mayor estabilidad presentan conformaciones de anillo de tipo '*chair*' ( ${}^1C_4$  o  ${}^4C_1$ ) en todos los casos.
5. Comparando nuestros resultados para la D-ribosa derivados del análisis teórico a nivel DFT con los de Cocinero *et al.*, pueden destacarse los siguientes puntos: i) las ratios  $\beta:\alpha$  en las formas piranosas se estiman en 1.6:1 y 1.2:1 para los funcionales B3LYP y M06-2X a temperatura

- ambiente, y 1.5:1 a 0 K para ambos funcionales, coincidiendo con los resultados MP2 de Cocinero, derivados de su estudio experimental; y ii) no se encuentra población de formas lineales y furanosas (menores de un 1%) a nivel M06-2X en la D-ribosa, lo que concuerda con los resultados experimentales ofrecidos por Cocinero.
6. Las interacciones intramoleculares de tipo HB son mayoritarias en todas sus formas, pudiendo ser del tipo  $O \cdots HO$  o  $CH \cdots O$ . Se pueden clasificar en tipo 1-2, 1-3, 1-4 y 1-5 en función del número de átomos de carbono que separan a los grupos interactuantes. Las de tipo 1-5 sólo se dan en las formas abiertas, entre los grupos aldehído e hidroxilo terminales.
  7. Se ha descrito correlación entre los valores de: i)  $A_{O \cdots H-O}$  vs.  $d_{O \cdots H}$ ; ii)  $\rho_{O \cdots H}$  en el BCP vs.  $d_{O \cdots H}$ ; iii)  $\nabla^2 \rho_{O \cdots H}$  en el BCP vs.  $d_{O \cdots H}$ ; iv)  $E^{(2)}$  para  $O_{lp} \rightarrow \sigma^*(OH)$  vs.  $d_{O \cdots H}$ ; v)  $E^{(2)}$  para  $O_{lp} \rightarrow \sigma^*(OH)$  vs.  $\rho_{O \cdots H}$  en el BCP; y vi)  $E^{(2)}$  para  $O_{lp} \rightarrow \sigma^*(OH)$  vs.  $\nabla^2 \rho_{O \cdots H}$  en el BCP para los HBs.
  8. Existe una clara separación entre el comportamiento de las interacciones 1-2, con respecto a las 1-3, 1-4 y 1-5, en función de las propiedades geométricas, de la densidad electrónica y NBO.
  9. Otro tipo importante de interacciones intramoleculares son las  $O \cdots C$ , pudiendo darse tanto para carbonos con hibridación  $sp^2$  como  $sp^3$ .
  10. Para las interacciones  $O \cdots C$ , se describe correlación entre los valores de: i)  $\rho_{O \cdots C}$  en el BCP vs.  $d_{O \cdots C}$ ; y ii)  $\nabla^2 \rho_{O \cdots C}$  en el BCP vs.  $d_{O \cdots C}$ .

Para el estudio conformacional de la aldopentosa D-ribosa y su derivado reducido 2-desoxi-D-ribosa en PCM-agua:

1. Tanto para la D-ribosa como para la 2-desoxi-D-ribosa, B3LYP indica la presencia significativa de formas furanosas y lineales en disolución, al contrario que M06-2X.
2. Por otro lado, los resultados experimentales indican la presencia de cierta cantidad de formas lineales en disolución para la 2-desoxi-D-ribosa, al registrarse una banda débil a  $1650 \text{ cm}^{-1}$ .

3. La introducción de una molécula explícita de  $\text{H}_2\text{O}$ , mejora la correspondencia entre los resultados teóricos y experimentales.
4. Los espectros IR y RAMAN en disolución y fase sólida, así como el análisis de población derivado del estudio conformacional, indican una presencia mayoritaria de formas  $\alpha$ - y  $\beta$ -piranosa tanto en D-ribosa como en 2-desoxi-D-ribosa, siendo la forma  $\alpha$ - más abundante en todos los casos.
5. El análisis conformacional en PCM y en presencia de una molécula explícita de  $\text{H}_2\text{O}$  a nivel M06-2X, ofrece ratios  $\alpha$ : $\beta$  en piranosas de 3:1 y 2.2:1 para la 2-desoxi-D-ribosa y la D-ribosa, respectivamente.

El estudio sobre las reacciones de formación de hemiacetales se centra en los resultados ofrecidos en los **apartados 4.4, 4.5 y 4.6**. Así:

Para la reacción de formación de hemiacetales en fase gas entre el formaldehído y el metanol:

1. La reacción de los monómeros aislados muestra una barrera de activación muy alta,  $141.3 \text{ kJ mol}^{-1}$ .
2. Se han considerado otros dos tipos de catálisis: i) uso de asistentes en la transferencia protónica, como moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$ -puente; y ii) inclusión de ácidos de Brønsted ( $\text{H}^+$  y  $\text{H}_3\text{O}^+$ ) como potenciadores de la electrofilia del carbono del grupo carbonilo.
3. Las barreras más bajas se han obtenido, en cada caso, con el uso de una sola molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ -puente,  $74.7 \text{ kJ mol}^{-1}$ , y con el catión  $\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $86.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ .
4. La inclusión de manera simultánea de ambos efectos proporciona una barrera energética muy baja:  $25.0 \text{ kJ mol}^{-1}$ .
5. El análisis de la contribución electrónica a los TSs muestra que en los sistemas neutros dicha cantidad oscila entre el 7 y el 12% del valor total, mientras que para las reacciones catalizadas por ácidos, los valores aumentan en un rango de entre el 28 y el 36%.

6. Los cambios en el REF se localizan en los TSs, encontrando tres clases de comportamientos generales: i) para (i) y (ii), el REF posee un máximo alrededor de  $\xi_2$ , con altos valores directamente asociados a la transferencia protónica que ocurre en esta etapa; ii) para (iii), ambos  $H^+$  y  $H_3O^+$ , el REF disminuye fuertemente desde  $\xi_1$  hasta  $\xi_2$  por la formación del nuevo enlace covalente C-O; y iii) para (iv), el REF aumenta vigorosamente entre  $\xi_1$  y  $\xi_2$ .
7. La presencia de dos puntos estacionarios en el perfil REF en las regiones del TS de los sistemas catiónicos (ácidos) nos lleva a concluir que las dos principales etapas involucradas en este proceso (formación del enlace C-O y transferencia del protón) se caracterizan por una sincronidad pobre, al contrario de lo que sucede en los sistemas neutros.

Para la reacción de formación de hemiacetales en fase gas entre el metanol y los derivados halogenados de  $CX_3CHO$  ( $X = H, F, Cl, Br$  y  $I$ ):

1. La reacción de los monómeros aislados muestra unas barreras de activación muy altas, de entre 127.0 y 166.4 kJ mol<sup>-1</sup> con respecto a la suma de energías de sus monómeros.
2. La reacción con el derivado fluorado  $CF_3CHO$  presenta las barreras más bajas de dicho rango, mientras que con el derivado de yodo  $CI_3CHO$ , las más altas. Estos valores están directamente correlacionados con los máximos del MEP en la iso-superficie 0.001 au de densidad electrónica sobre el átomo de carbono carbonílico de los aldehídos aislados.
3. Las barreras de activación se reducen cuando moléculas mediadoras en la transferencia protónica participan en el mecanismo.
4. Cuando ésta es una molécula adicional de metanol, las barreras están entre los 12.9 y 57.7 kJ mol<sup>-1</sup>, correspondiendo nuevamente estos límites a los valores para los derivados fluorado y yodado, respectivamente.

5. El uso de una molécula de producto hemiacetal como mediadora en la transferencia protónica ofrece desde el punto de vista cinético, un poder catalítico menor que con el empleo de una segunda molécula de metanol.
6. Así, el TS ( $R:proR$ ) está favorecido frente al TS ( $R:proS$ ). En contraste, y a efectos termodinámicos, el producto heteroquiral ( $R,S$ ) se presenta más estable que el homoquiral ( $R,R$ ).

Para el estudio de mutarrotación en fase gas y en PCM-agua para la D-eritrosa y la D-treosa:

1. El proceso sin catalizar, muestra energías de activación muy altas, de entre 159.1 y 191.6 kJ mol<sup>-1</sup>.
2. Se estudió el empleo de diferentes tipos de ácidos: i) BH<sub>3</sub> como ácido de Lewis clásico con un bajo poder catalítico; ii) Na<sup>+</sup> como ácido duro de Pearson clásico, exhibiendo un poder inhibidor en la formación del hemiacetal; y iii) H<sup>+</sup> y H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> como ácidos de Brønsted clásicos, con los mejores resultados catalíticos por separado. Por otro lado, en iv) estrategia combinada usando como grupo ácido al catión H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> y empleo de una molécula de H<sub>2</sub>O-puente asistente en el proceso de transferencia protónica, se obtuvieron energías de activación muy bajas, de entre 13 y 43 kJ mol<sup>-1</sup>, siendo los valores más bajos para la D-eritrosa hacia ambos diastereoisómeros.
3. Las energías de activación en PCM-agua disminuyeron en un intervalo de entre 8 y 19 kJ mol<sup>-1</sup>.
4. Por lo general, las energías de reacción ofrecen resultados propios de procesos espontáneos en PCM-agua y no espontáneos en vacío, salvo casos excepcionales.

El estudio sobre sistemas modelo en reacciones de glicosilación en fase gas se centra en los resultados ofrecidos en el **apartados 4.7**. Así:

1. Para las reacciones de intercambio hidroxílico en los sustratos modelo, los TSs de más baja energía corresponden a: i)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{OH}^-$ , de tipo 'out-out'; ii)  $\text{CH}_2\text{OHCH}_2\text{OH} + \text{OH}^-$ , de tipo 'out-out'; y iii)  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{OH} + \text{OH}^-$ , de tipo 'in-in'.
2. Para los mecanismos de intercambio hidroxílico (i) y (iii), se obtienen perfiles clásicos de reacción donde ocurren sólo los procesos elementales, mientras que para (ii), se observan sub-procesos secundarios asociados a la migración y abstracción de un protón del sustrato por parte del  $\text{OH}^-$  atacante.
3. El mecanismo de glicosilación entre el 1,2-etanodiol y el etanolato presenta la energía de activación más baja y la de reacción más espontánea. Por otro lado, en el mecanismo de glicosilación entre el 1,2-etanodiol y el metoximetanolato, la energía de activación es la más alta.
4. En líneas generales, el 1,2-etanodiol es el mejor dador glicosídico, mientras que el metoximetanol es el peor.
5. La distancia del enlace C-O electrófilo-hemiacetal en el TS en los casos en que el metoximetanol actúa como dador glicosídico, presenta una disminución con respecto a los mínimos. Este hecho es una indicación al papel que puede jugar la especie del oxocarbeno como TS en el caso particular de las reacciones de glicosilación por la vía del mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$ .









## Proyectos y Publicaciones

Esta tesis y las publicaciones realizadas durante mi etapa formativa, no se habrían podido realizar sin la financiación económica de los siguientes proyectos y ayudas:

1. Beca-contrato de doctorado No. BES-2010-031225 del Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España.
2. Proyecto MADRISOLAR2, ref. S2009/PPQ-1533 de la Comunidad Autónoma de Madrid, España.
3. Proyecto CTQ2009-13129-C02-02 del Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España.
4. Proyecto CTQ2012-35513-C02-02 del Ministerio de Economía del Gobierno de España.
5. Estancia Breve, ref. EEBB-I-12-05468, asociada a la beca-contrato No. BES-2010-031225 para la realización de una estancia de investigación en la Univesité de Lorraine, Nancy, Francia, bajo la dirección del Prof. Manuel Ruiz-López.
6. Estancia Breve, ref. EEBB-I-13-07376, asociada a la beca-contrato No. BES-2010-031225 para la realización de una estancia de investigación en la Utah State University, Utah, EEUU, bajo la dirección del Prof. Steve Scheiner.

El esfuerzo invertido durante esta etapa se ha materializado, entre otros, en las siguientes publicaciones relacionadas con la presente tesis:

[1]Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J. A Theoretical Study of Hemiacetal Formation from the Reaction of Methanol with Derivatives of  $CX_3CHO$  ( $X = H, F, Cl, Br$  and  $I$ ). *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, 25, 1286.

- [2]Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Popelier, P. L. A. Conformational Study of the Open-chain and Furanose Structures of D-Erythrose and D-Threose. *Carbohydr. Res.* **2012**, 358, 96.
- [3]Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Toro-Labbé, A. Mechanisms of Formation of Hemiacetals: Intrinsic Reactivity Analysis. *J. Phys. Chem. A* **2012**, 116, 8250.
- [4]Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J. Theoretical Study of the Mutarotation of Erythrose and Threose: Acid Catalysis. *Carbohydr. Res.* **2013**, 372, 1.
- [5]Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Toro-Labbé, A.; Elguero, J. Modeling the Mechanism of Glycosylation Reactions Between Ethanol, 1,2-Ethanediol and Methoxymethanol. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 14026.
- [6]Quesada-Moreno, M. M.; Azofra, L. M.; Avilés-Moreno, J. R.; Alkorta, I.; Elguero, J.; López-González, J. J. Conformational Preference and Chiroptical Response of Carbohydrates D-Ribose and 2-Deoxy-D-ribose in Aqueous and Solid Phases. *J. Phys. Chem. B* **2013**, 117, 14599.
- [7]Azofra, L. M.; Quesada-Moreno, M. M.; Alkorta, I.; Avilés-Moreno, J. R.; López-González, J. J.; Elguero, J. Carbohydrates in the Gas Phase: Conformational Preference of D-Ribose and 2-Deoxy-D-ribose. *New J. Chem.* **2014**, 38, 529.

Por otro lado, también se han realizado las siguientes publicaciones:

- [8]Alkorta, I.; Azofra, L. M.; Sánchez-Sanz, G.; Elguero, J. A Theoretical Study of Six-membered Rings Containing the  $-N=S-S=N-$  Motif. *Struct. Chem.* **2012**, 23, 1245.
- [9]Alkorta, I.; Sánchez-Sanz, G.; Trujillo, C.; Azofra, L. M.; Elguero, J. A Theoretical Reappraisal of the Cyclol Hypothesis. *Struct. Chem.* **2012**, 23, 873.
- [10]Azofra, L. M.; Altarsha, M.; Ruiz-López, M. I. F.; Ingrosso, F. A Theoretical Investigation of the CO<sub>2</sub>-Philicity of Amides and Carbamides. *Theor. Chem. Acc.* **2013**, 132, 1326.

- [11]Blanco, F.; Lloyd, D. G.; Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J. Theoretical Studies of Parent 1-, 2-, 3-Pyrazolines and their Methylated Derivatives. *Struct. Chem.* **2013**, *24*, 421.
- [12]Azofra, L. M.; Scheiner, S. Complexation of  $n$  SO<sub>2</sub> Molecules ( $n = 1, 2, 3$ ) with Formaldehyde and Thioformaldehyde. *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 034302.
- [13]Azofra, L. M.; Scheiner, S. Complexes Containing CO<sub>2</sub> and SO<sub>2</sub>. Mixed Dimers, Trimers and Tetramers. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 5142.
- [14]Morales, P.; Azofra, L. M.; Cumella, J.; Hernández-Folgado, L.; Roldán, M.; Alkorta, I.; Jagerovic, N. Preparation of 2,2-Dimethylchroman-4-ones from 5-Alkyl-substituted Resorcinols: Microwave-assisted Synthesis and Theoretical Calculations. *Arkivoc* **2014**, *ii*, 319.
- [15]Azofra, L. M.; Alkorta, I.; Elguero, J. Chiral Discrimination in Dimers of Diphosphines (PH<sub>2</sub>-PH<sub>2</sub> and PH<sub>2</sub>-PHF). *ChemPhysChem* **2014**, *in press*.
- [16]Azofra, L. M.; Scheiner, S. Substituent Effects in the Noncovalent Bonding of SO<sub>2</sub> to Molecules containing a Carbonyl Group. The Dominating Role of the Chalcogen Bond. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *in press*.





